Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Heidelberg.
Direktor: Prof. Dr. A. Schmincke.

STANFORD UNIVERSITY
MAR
8
1938
LIBRARY

Ueber die Agranulozytose

(mit 3 eigenen Fällen).

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität

zu Heidelberg

vorgelegt von:

Wolfgang Dirksen

aus Berlin.

Buchdruckerei Georg Krause, Calau N.-L.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Eymer.

Referent:
Prof. Dr. Schmincke.

1 9 3 2.

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit und Verehrung
gewidmet.

Die erste Veröffentlichung über eine Veränderung der Blutzusammensetzung im Sinne der Agr. stammt von W. Türk, der im Jahre 1907 bei einer infektionsartig verlaufenden Krankheit ein fast völliges Fehlen der Granulozyten mit Ueberwiegen der Lymphozyten bei sonst normalem Blutbild beobachtete. Er faßte den Prozeß zunächst als lymphoide Reaktion auf, und gab ihm diese Bezeichnung. Die Erkrankung führte innerhalb von 4 Tagen zum Tode. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß jedoch nirgends eine Wucherung des lymphatischen Apparates im Sinne einer Lymphomatose zu finden war. Im Knochenmark fanden sich nur wenige Zellen der myeloischen Reihe, während die Hämatopoese normal entwickelt war. Türk nahm daraufhin an, daß hier die Ursache der Veränderungen in einem hypoplastischen Granulozytensystem zu suchen sei. Er stellte sich vor, daß dieses zwar die Anforderung eines gesunden Organismus befriedigen möchte, aber nicht in der Lage war, bei einer schweren Infektion genügend Widerstand zu leisten, vielmehr sei dabei der letzte Rest völlig aufgebraucht worden. Im Jahre 1904, hatte schon E. Schwarz bei einem 9jährigen Kind, das an einer septischen Infektion (Nierenabzess) zu Grunde gegangen war, ein völliges Schwinden der polymorphkernigen Leukozyten und Auftreten zahlreicher einkerniger Zellen im Blut bei einer Gesamtzahl von 600 Lk. beobachten können. Ein Sektionsbefund liegt darüber jedoch nicht vor. Türk greift

auf die Schwarz'sche Beobachtung zurück und glaubt, daß sie mit seiner eigenen identisch sei. Im Jahre 1908 teilte dann Engel (Orvosi hetilap 1909, Nr. 36—38) einen weiteren Fall mit. Er stellte eine lymphatische Leukämie mit extremer Leukopenie dar. Das ist der erste Fall einer hochgradigen, der heutigen Nomenklatur entsprechenden Agr., die in der Lit. zu finden ist. Die Knochenmarkspräparate zeigten im Engel'schen Fall vollkommenen Schwund der Granulocyten. 1912 folgte eine weitere Arbeit von Stursberg, der mit Uebereinstimmung von Türk eine primäre Minderwertigkeit des Knochenmarks als die Ursache der Blutveränderung annimmt. Es folgen weitere Fälle in der Literatur, die ähnliche Untersuchungsbefunde zeitigten; so ein Fall von Fritz Marchand 1913. Es ist nicht sicher, ob es sich hier wirklich um eine Agr. gehandelt hat und nicht um eine sog. „maligne Thrombopenie" im Sinne Franks, weil der Fall Zahnfleischblutungen, Blässe und Mattigkeit, Lymphdrüsenschwellungen, Retinalblutungen, Blut im Stuhl aufgewiesen hat. Der Kindler'sche Fall ist dagegen in seinen Befunden typisch und entspricht den Anforderungen, wie sie von Schultz, dem Entdecker der Agr. als besonderer Krankheitstyp, aufgestellt sind. Bemerkenswert scheint, daß er einem Laryngologen unterlief, insofern, als wegen der initialen Hals- und Rachenbefunde die Agr. häufig dem Laryngologen zugeführt wird. Es möge an dieser Stelle gleich betont werden, daß Agr.-Patienten, die über Hals- und Rachenbeschwerden zu klagen haben, fast durchweg zunächst wegen Di.-Verdacht und hohen Fieber in die Klinik eingewiesen wurden. Hier ergibt sich gerade für den Praktiker die ernste Indikation zur Blutuntersuchung, die so häufig unterlassen wurde und wahrscheinlich auch heute noch unterlassen wird.

1922 trat dann W. Schultz mit dem fest umgrenzten Krankheitsbild, das er an 6 Fällen selbst beobachtete, an die Oeffentlichkeit. Er nannte diesen Symptomen-Komplex „Agr.“ Unter Granulocyten versteht Schultz die neutrophilen und eosinophilen Lk. im Gegensatz zu den ungranulierten, lymphoiden Zellen, den Lympho- und Monocyten. Nach der Schulz'schen Mitteilung häuften sich die Bekanntmachungen weiterer Fälle. In einer kürzlich erschienenen Arbeit berichtet H. Fuld schon über 130 veröffentlichte Beobachtungen. Unter den Fällen finden sich überwiegend klinisch beobachtete, weniger auch autoptisch genau durchuntersuchte. Ich hatte Gelegenheit 3 eigene Fälle, die im hiesigen Path. Institut zur Sektion kamen, zu untersuchen; ich berichte darüber weiter unten. Vorher möchte ich das Wesentliche des bemerkenswerten Krankheitsbildes der Agr. zusammenstellen.

Was zunächst die Krankheitsbezeichnung betrifft, so wie sie von W. Schultz geprägt wurde, so hat sie sich durchgesetzt, obwohl manche berechtigte Einwände u. a. von Schilling dagegen gemacht wurden; denn die Bezeichnung Agranulocyten war für die Zellen ohne Granula bei den Leukämien schon vergeben worden. Infolgedessen treten Schilling, Türk, Güthlein für die Bezeichnung „maligne Neutropenie“ ein.

„Angina agr.“ wird von Friedemann empfohlen, ist aber insofern unzutreffend, als oft die Halsorgane im Gegensatz zu den anderen Schleimhautaffektionen nur nebensächlich betroffen werden; ja es gibt sogar Fälle, wo überhaupt keine Halsbefunde erhoben werden können. Reye z. B. beweist an seinem Fall, daß eine nekrotisierende Angina durchaus nicht zur klassischen Agr. zu gehören braucht.

„Mucositis nekroticans agr.“ (J. Weiß) ist, abgesehen von der Länge der Bezeichnung nach

Schultz deshalb nicht erwünscht, weil ja auch die äußere Haut beteiligt sein kann. Lehnhartz hält die Bezeichnung aber für empfehlenswerter als Agr., da diese Benennung ihm als eine sprachliche Fragwürdigkeit erscheint, zumal die Hauptsymptome: extreme Leukopenie und Schleimhautnekrosen im Namen nicht zum Ausdruck kommen. Nur soll beim Vorschlag von J. Weiß auch die Leukopenie zum Ausdruck kommen.

„Agr. pure“ (Aubertin et Robert-Lévy) dient nach Schultz zur Unterscheidung von symptomatisch. Agr. Auch Janz befürwortet diese Bezeichnung. Aubertin und Lévy schlagen vor, „die reine Agr.“ nur als eine Sondergruppe einer allgemeinen Kategorie von Erkrankungen gelten zu lassen, deren Aetiologie einen Defekt des Granulocytensystems darstellt. Als Nebenformen, idiopathische Formen gelten Agr. mit Anämie, haemorrhagischer Diathese, Anämie und hämorrh. Diathese im Gegensatz zu sekundären Formen, als da sind: infektiöse Agr. (bei Septikämien und verschiedenen Infektionserkrankungen), toxische Form (Benzol u. a.), Agr. mit Leberaffektion, Agr. mit Erkrankung des lymphatischen Apparates.

„Stomatitis gangränosa myelophthisica“ (Jagic und Spengler) lehnt Schultz deshalb ab, weil die Bezeichnung die Mundhöhle in den Vordergrund stellt, während andererseits der Ausdruck „myelophthisica“ die elektive Schädigung des Granulocytenapparates gegenüber der Panmyelophtise nicht genügend hervorhebt.

„Sepsis Agr.“ W. Feer entschließt sich zu dieser Bezeichnung, weil er auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis kommt, daß die Agr. keine essentielle, sondern eine symptomatische

Erkrankung darstellt, eine atypische Sepsis. J. Zikowsky schließt sich diesem Vorschlag auf Grund seiner jüngst erschienenen Arbeit, die 14 Fälle brachte, voll und ganz an. Desgleichen Hueber, der von einer „Septicaemia agr." spricht.

„Hypogranulozytose" J. Weiß prägt diesen Ausdruck von dem Gedanken ausgehend, daß ein „septischer Infekt" in seiner Einwirkung auf die Blutbildungsstätten eine Hypogranulozytose ohne Vermehrung, ja sogar eine Verminderung der Gesamtleukocytenzahl (Schultz'scher Symptomenkomplex) erzeugen kann. Auch C. Hirsch bevorzugt für manche Fälle diese Benennung. „Agranulocytämie" wird als Bezeichnung von Askanazy vorgeschlagen, da der Name Agr. deshalb ungeeignet ist, „weil eine Verminderung von Zellen nicht als Cytose bezeichnet werden sollte". Deshalb sind auch Ausdrücke wie Hypoleukozytose und Hypogranulozytose zu vermeiden.

Man sieht also eine große Anzahl von Vorschlägen, indessen dürfte die Agr. schon zu einem Begriff geworden sein, sodaß auch mir, wie Licht und Hartmann, deswegen die Beibehaltung der Bezeichnung angebracht erscheint.

Wir kommen zum

Klinischen Krankheitsbild:

Das Alter: spielt dabei keine Rolle. Allgemein kann gesagt werden, daß man die Agr. in jedem Alter antrifft. Allerdings macht Schultz 1929 darauf aufmerksam, daß Fälle bei mehr jugendlichem Alter nicht zur „reinen", sondern mehr zur symptomat. Agr. gehören auf der Basis medikamentöser Toxinwirkungen. Ihm fiel bei einer Stichprobe von 200 Anginenfällen, die er auf seiner

Frauenstation machte, auf, daß die einfache Angina in einem anderen Lebensalter auftrat als die Agr. Die Angina beobachtete er bei 31,5% der Fälle in einem Alter von 20—25 Jahren, die Agr. bei einer entsprechenden Untersuchung hauptsächlich im 5., 6., und folgenden Lebensjahrzehnt. Aber auch im Kindesalter kennt man Fälle von Agr. N. Christof berichtet von einem 3 Monate alten Jungen, der an Furunkulose mit anschließenden Drüsenschwellungen und septischen Erscheinungen erkrankte. Das Blutbild wies nur 2% Granulozyten, 76% Lympho- und 22% Monozyten auf. Dabei bestand eine hochgradige Leukopenie, Erythro- und Thrombozyten bei normaler Zahl. Die Lymphdrüsen abzedierten, heilten aus, unter gleichzeitigem Leukozytenanstieg auf 21000. (Wichtig für die Aetiologie nach Brogsitter.) Im weiteren Verlauf trat eine geringgradige Lymphozytose hinzu, die dann später zurückging. Der Säugling wurde wieder völlig gesund.

Tokue und Yasumoto beobachteten eine Agr. bei einem $4\frac{1}{2}$ jährigen Knaben, der seit 3 Wochen kränkelte. Zwei Tage vor der Krankenhausaufnahme zeigte sich an der rechten Tonsille ein Di-ähnlicher Belag. Das Blutbild zeigte einen Hb-Wert von 35%; es war dies vielleicht darauf zurückzuführen, daß der Pat. sich schon seit 3 Wochen nicht wohl fühlte und daher keine Nahrung zu sich nahm. Rote Blutkörperchen 3,9 Millionen, Lk. 6700, kl. Lympho 92%, große Lymphozyten 8%. 4 kleine Hautblutungen am Rumpf, keine Schleimhautblutungen. Exitus am nächstfolgenden Tage. Rückgang der Lk. noch auf 2300. Path.-anat. Befund: gangräneszierende Tonsillitis und Pharyngitis. Subpleurale und subpericardiale Blutung. Wenig vergrößerte, weiche Milz. Rotes Femurmark. Leichenblut steril. Julius Weiß

berichtet von einem 6 jährigen Mädchen, das im Anschluß an eine Otitis media erkrankte. Mund und Rachen wiesen entzündliche nekrotisierende Veränderungen auf. Als weitere Symptome fanden sich Ikterus, Diarrhoe und nekrot. diphteroide Ulcera im Bereich von Vulva und Anus. Blutbild: Hb. 85 %, Erythr. 4,2 Millionen, weiße Lk. 3300, davon 38 % Polynukleäre, Lympho 45 %, Eosinophile 3 %, Monozyten 14 %. Zuletzt fanden sich noch 1480 Lk., wobei die polym. Neutroph. auf 1 % zurückgegangen waren. Exitus nach einer Woche, keine Obduktion. Baltzer erwähnt den Fall eines 82jährigen Mannes, der sterbend ins Krankenhaus eingeliefert wurde und kurz darauf an einer Bronchopneumonie zu Grunde ging. Die Sektion ergab: Nekrosen an Zungengrund, weichem Gaumen, lkr. Tonsille und Kehldeckel, Bronchopneumonie im rechten Ober- und Unterlappen mit frischen haemorrhag. Infiltraten, rotes Knochenmark im oberen Femurdrittel; Herz braun, Prostata-hypertrophie und Balkenblase. Die Nekrosen waren Pfennigstück groß, sehr flach und in ihrer Umgebung völlig reaktionslos. Blutausstriche, die während der Sektion noch gemacht wurden, wiesen keine Lk., Lymphozyten nur ganz spärlich bei normaler Thrombozytenzahl und normalem rotem Blutbild auf. Im Knochenmark: keine polymorphkernigen Lk., keine besonderen Zellherde und normale Megakaryozytenzahl.

Die Agr. kommt so nach unseren bisherigen Erfahrungen im Alter von 3 Monaten bis 82 Jahren vor. Fuld, stellte bei 102 Fällen von Agr. das Durchschnittsalter von 42½ Jahren fest. Ich verweise noch auf die Arbeit von Friedemann vom Jahre 1928, der eine Uebersicht von 27 Fällen gibt, aus der in Uebereinstimmung mit Schultz hervorgeht, daß am häufigsten Frauen im 5. und

6., Männer schon im 3. Jahrzehnt ihres Lebens an Agr. erkranken. Schließlich sei noch W. Huebers Zusammenstellung von 75 Fällen erwähnt, aus der wiederum ersichtlich ist, daß die Agr. an kein Alter gebunden ist, daß keine Beziehungen zu Pubertät und Klimakterium bestehen, wie bereits schon Friedemann annahm, und endlich daß die Agr. am häufigsten zwischen dem 40. bis 55. Lebensjahr vorkommt.

Geschlecht: Darauf geht Friedemann in seiner Arbeit vom Jahre 1928 ein. Von 29 Fällen, die er selber beobachtete, waren 5 männliche und 24 weibliche Patienten daran erkrankt, das ist ein Verhältnis von 1 : 4,8. Hueber berichtet von 76 Fällen, wo 57 Frauen nur einer Zahl von 19 Männern (= 25%) gegenüberstehen. Ferner fand Fuld bei 106 Fällen 29 mal das männliche Geschlecht betroffen (= 27%). Wir können also daraus den Schluß ziehen, daß im Allgemeinen die Erkrankung der Agr. bezüglich des Geschlechts im Verhältnis 1 : 4 auftritt. Daraus folgerte Friedemann, daß die vorwiegende Beteiligung des weiblichen Geschlechts auf hormonale Einflüsse von seiten der weiblichen Geschlechts-Organe hindeutet, was jedoch Hueber ablehnt. Stützen ließe sich vielleicht die Annahme, daß Beziehungen zwischen hormonalen Einflüssen und Agr. bestehen beim Vergleich mit anderen Bluterkrankungen. So soll die essentielle Thrombopenie in 80% der Fälle Frauen betreffen. Es wurden Beziehungen zur Menstruation, Sistierung in der Gravidität und zum Wochenbett festgestellt (Friedemann), ferner wurde eine physiologische Thrombopenie während der Menstruation beobachtet. Auch ist das Auftreten der „perniziösen Anämie“ während der Schwangerschaft und ihr Abklingen mit der Geburt bekannt. Kurzum die Möglichkeit

einer Beziehung hormonaler Einflüsse auf die Agr. wäre durchaus denkbar. Bei den bakteriologischen Untersuchungen fiel Friedemann auf, daß bei seinen 5 männlichen Patienten 3 mal eine mit Sepsis kombinierte Agr. vorkam, während „4 weibliche Sepsisfälle 20 Fällen mit negativem Bakterien-Befund gegenüberstanden". Friedemann folgert daraus, daß an eine verschiedene Pathogenese bei beiden Geschlechtern zu denken sei. Kürzlich berichtet nun J. Zikowsky von 14 Sepsisfällen, die mit Agr. kombiniert waren, von denen 10 Frauen und 4 Männer betroffen wurden. Negativer Bakterien-Befund war in 3 Fällen (2 weibliche und 1 männlicher) festzustellen. Dieses Ergebnis widerspricht vollkommen dem Befund Friedemanns, sodaß wir seinen Folgerungen wenigstens auf Grund dieser Feststellung nicht beipflichten können.

Anamnese:

Immer wieder liest man in der Literatur, daß „leider" die Vorgeschichte recht kurz gehalten, ja sogar oft ganz vernachlässigt wurde. Das hat vielleicht seinen Grund darin, daß oft Blutuntersuchungen unterlassen wurden, sei es aus Unkenntnis oder anderen Gründen. Immerhin möchte ich auch in dieser Arbeit mit besonderem Nachdruck dafür eintreten, daß der Behandlung der Vorgeschichte eine größere Beachtung geschenkt wird. Während Friedemann eine Beziehung zu früheren Erkrankungen nicht feststellen konnte, weist Hueber in 25 Fällen infektiöse Prozesse vor Ausbruch der Agr. nach. In den übrigen „kann man eine Infektion nach Operationen, Auskratzungen usw. mit Sicherheit annehmen". Diese Ansicht würde auch bei den 14 Fällen von J. Zikowsky zutreffen, von denen allein in 8 Anamnesen über rheumatische Erkran-

kungen bezw. Gelenkschmerzen geklagt wird. Einmal trat Agr. nach Malaria auf; über einen ähnlichen Fall, allerdings nach Impfmalaria, berichtet auch August Meyer. Unzulässig ist nach Fuld von einer besonderen Häufigkeit des Zusammentreffens von Leber- und Gallenblasenbeschwerden mit dem Schultz'schen Symptomkomplex zu sprechen. Brogsitter und von Kress wiesen darauf hin, daß Bemerkungen wie: „Uterusexstirpation vor einem Vierteljahr", oder „krank seit einigen Wochen", oder „chronische Cholecystitis„ oder „seit mehreren Wochen Halsschmerzen, zeitweise Fieber" oder „seit mehreren Wochen abgeschlagen und matt", oder „seit einem Monat schon mehrfach hohe Fieberzacken", oder „seit einem Vierteljahr auffallend blaß", oder „vor $1^1/_2$ Monaten Influenza, danach keine Erholung", „einen Zusammenhang zwischen den Symptomen der Agr. und den vorhergegangenen Krankheitserscheinungen unbedingt nahelegen!"

Der Krankheitsbeginn: kann auf zweierlei Weise erfolgen; entweder bestand schon ein Prodromalstadium, d. h. die Patienten hatten meist schon eine Woche ungefähr vor dem eigentlichen Krankheitsbeginn über unbestimmte Krankheitssymptome wie Kopf- und Gliederschmerzen, allgemeine Schwäche, Uebelkeit usw. zu klagen, bezw. konnten sich von einer vorangegangenen Erkrankung nicht recht erholen; oder die Krankheit setzt akut mit hohem Fieber ein, wobei meistens gleichzeitig anginöse Beschwerden auftreten. Letzteres konnte Hueber in 44 Fällen aus der Literatur feststellen, während in 23 Fällen dem Fieber und den Schüttelfrösten erst später Hals- u. Rachenbeschwerden folgten. Berichte über Prodromalstadien mit unbestimmten Symptomen wurden in 15 Krankengeschichten gefunden. Zur Ergänzung untersuchte ich 25 Kranken-

geschichten aus letzter Zeit, wobei ich akutes Auftreten der Agr. mit gleichzeitigen in 10, mit nachfolgenden Halsbeschwerden in 4 Fällen fand. 11 Erkrankungen begannen allmählich mit Prodromalerscheinungen. Somit ergeben sich 54 Fälle mit akutem Beginn und anginösen Beschwerden, während in 27 Fällen mit akutem Beginn sich die anginösen Erscheinungen erst später einstellten. 26 Fälle wiesen einen allmählichen Beginn auf. Meistens tritt also die Agr. akut mit Hals- und Rachenerscheinung auf; diese Patienten werden in der Regel mit Di-Verdacht in die Klinik eingeliefert. Bei diesen Fällen soll man nicht erst den bakteriologischen Befund abwarten, sondern sofort die Blutuntersuchung anstellen. Hierin stimme ich mit Thoma durchaus überein. Anschließend hat bei agranulozytotischem Blutbild sofort die Therapie mit Röntgenreizbestrahlung u. a., zu beginnen. Wie oben schon erwähnt, sind diese Heilungsaussichten umso größer, je mehr noch polymorphkernige Lk. im Blut gefunden werden. Auch Farmakidis betont den Wert der systematischen Blutuntersuchung. Nicht immer scheinen die Tonsillen primär erkrankt, sie können freibleiben. Dann sitzt der primäre Krankheitsherd an anderen Stellen der Mundhöhle. So tritt die Agr. häufig nach Gingivitis auf (Moore und Wieder, Alice Leon); die Patienten befanden sich zunächst in der Behandlung eines Zahnarztes. Harold P. und Hill berichten von mehreren Agr.-Fällen, die im Anschluß an Zahnextraktionen auftraten. 1928 berichtet Friedemann selbst von 2 Fällen, bei denen die Tonsillen nicht betroffen waren. Schleimhautnekrosen der Wangen und Zunge fanden sich in einem, im anderen Fall Nekrosen im Mund, Mastdarm und Blase. Der Autor schließt, daß die Tonsillenveränderungen auch als sekundäres Krankheits-

geschehen sich entwickeln können, als Ausdruck einer durch Leukozytenmangel bedingten Resistenzschwäche des Gewebes.

Krankheitsverlauf:

Hierüber berichtet eine statistische Zusammenstellung von Hueber von 59 Fällen. Ich kann sie auf Grund der Durchsicht der Literatur auf 90 Fälle erweitern. Danach dauerte die Krankheit in:

in Fällen	Tage	in Fällen	Tage	in Fällen	Tage
4	1	3	9	3	21
8	2	4	10	1	29
8	3	5	11	1	43
1	3—4	3	12	1	46
14	4	3	13	1	56
4	5	23	14	1	60
4	6	3	15	1	63
8	7	1	19	1	5 Woch.
2	8	2	20	8	7 Woch.

Die akuten Fälle gehen meistens schon nach 4 Tagen zugrunde, nach 14 Tagen kamen 73 von 90 Patienten ad exitum, sodaß wir es also bei der Agr. mit einer äußerst schnell verlaufenden und ernst zu nehmenden Erkrankung zu tun haben.

Dem ungünstigen Krankheitsverlauf stehen auch Heilungen gegenüber. Die erste Mitteilung über einen geheilten Fall stammt von Lauter (1924), bis dahin wurde die Agr. als absolut infaust angesehen. So sagt Léon noch 1924: „Ausgang stets tödlich". Seitdem mehren sich die Berichte über Heilerfolge von Jahr zu Jahr. So beschrieben Ehrmann und Preuß den zweiten geheilten Fall, Friedemann 7, W. Schultz 4, Zikowsky 3 (allerdings unter 23

Todesfällen), Leuchtenberger 2, ferner Zetterquist, Bix, Thoma, Reye, Syllaba, J. Ottenheimer, Christof, Paschkis, Paschkis mit Dimmel, Kaznelson, Starlinger, Hoche und von Thorday je einen. Im Ganzen also 31 Fälle von Heilung. Hinzu kommen noch 3 Fälle von Spontanheilung (v. Domarus, Spengler, Rupilieu). Fuld berichtet bei 105 Agr.-Fällen über 23 Heilungen. Das ergibt immerhin ein Verhältnis von einem Heilungsfall zu nur 4,5 Todesfällen. Die Prognose scheint nach Friedemann umso infauster zu sein, je stärker die Schleimhautnekrosen ausgebildet sind. Zikowsky stellt die Prognose umso schlechter, „je später die Diagnose fixiert und damit die entsprechende Therapie eingeleitet wird!“ Besonders ungünstig ist sie bei den Fällen, wo kein einziger Granulozyt im Blutbild gefunden wird. Diese Kranken sind nach seiner Erfahrung verloren. Nach Feer brauchen Krankheitsfälle mit stärkster Neutropenie nicht unbedingt tödlich zu verlaufen. (Lauter berichtet von einem Heilungsfall, in dem nur 20 Neutroph., Feer, in dem nur 49, Ehrmanu und Preuß, in dem 52 Neutroph. vorhanden waren.) Auch Reye stimmt damit überein, doch befinden sich solche Pat. „augenscheinlich in großer Gefahr gegenüber mechanischen Schädigungen und bakt. Invasionen“. Die Fälle, die bei Beginn der Therapie noch Granulozyten aufweisen, kann man günstiger beurteilen. Zikowsky gelang es bei 4 Fällen, die einige Granulozyten im Blute zeigten, 3 zu heilen.

Im Anschluß an den Krankheitsverlauf und seine Prognose möge noch darauf hingewiesen sein, daß in der Lit. Fälle beschrieben sind, die ein reines Rezidiv aufweisen. B. Kommerell berichtet von einer 42 jährigen Pat., die im Abstand von Monaten 2 mal an Agr. erkrankte. Jedesmal ging dem akuten

Stadium eine Latenzperiode von 1—2 Wochen voraus, in der das Blutbild schon in charakteristischer Weise verändert war, während alle übrigen Symptome noch fehlten. Zwischen den beiden Schüben war das Blutbild annähernd normal und auch das Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt. J. Moore und H. Wieder berichten von einer 42jährigen Patientin, die 2 mal im Abstand von 2 Jahren von der Agr. befallen wurde. Die erste Attacke begann akut mit Fieber und Diähnlichem Tonsillenbelag und gleichzeitigem Ulcus an der Vulva. Nach 6 Wochen besserte sich der Zustand, die Frau genas. Nach 2 Jahren erkrankte die Pat. erneut, erholte sich aber nicht mehr und starb. Schäfer beobachtete einen Fall mit 2 Schüben von Agr., der einen Intervall von 7 Monaten Wohlbefinden mit normalem Blutbild aufwies, aber schließlich zum Tode führte. Allerdings ist es in dem Fall nicht ganz sicher, ob es sich hier um ein Rezidiv gehandelt hat. Schäfer selbst stellte die Diagnose „mit allem Vorbehalt". Weitere sichere Rezidive sind (von Gundrum, Lawrense, Stockinger, Jedlicka und O. Franke) beschrieben.

Die Diagnose: ist verhältnismäßig nicht schwer zu stellen, sofern man das Cardinalsymptom der Erkrankung, das Blutbild, nach dem ja auch die Krankheit benannt wird, anzustellen nicht vergißt, bezw. seine Feststellung nicht zu spät macht. Mehrmals habe ich bereits mit Nachdruck auf die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Blutuntersuchung hingewiesen. Viel schwerer dagegen, manchmal sogar fast unmöglich, läßt sich eine Diagnose ohne Blutbild stellen. Die schweren nekrotisierenden Hals- und Rachenbeschwerden, hohe Temperaturen mit Schüttelfrösten und schwerem Krankheitsgefühl, das außerordentlich schnelle Uebergreifen der Halsbeläge auf hintere Rachenwand, Zungengrund, Gaumen-

bogen usw. können dem Aussehen nach vollkommen mit Di-Erscheinungen übereinstimmen, sodaß ohne bakteriologischen Befund und Blutbefund keine entscheidende Diagnose gestellt werden kann. Nur so ist es verständlich, daß sämtliche 14 Fälle Zikowskys unter Di-Verdacht eingeliefert wurden, ohne daß man dabei an Agr. dachte. Weiterhin berichten über Verwechslung mit Diphterie Schultz und Jakobowitz, Friedemann, Licht und Hartmann, Kindler u. a. P. Lindemann bringt für die lymphoidzellige Angina, Lymphoidozytenleukämie und Agr. je ein Beispiel, bei denen nahezu gleichartige Rachenbefunde sich ergaben. Die Blutuntersuchung war nötig zur Sicherung der Diagnose, Prognose und Therapie. Das Blutbild der Agr. wird weiter unten besprochen werden. Wie wir bereits wissen, kann der Krankheitsbeginn auf zweierlei Weise erfolgen, entweder „akut aus bestem Wohlbefinden heraus", wie es immer wieder heißt, oder allmählicher Beginn mit unbestimmtem Krankheitsgefühl, vielfach ging irgend ein infektiöser Prozeß vorauf, sehr oft wird über rheumatische Beschwerden, Kreuz- und Gliederschmerzen geklagt; zuweilen, es braucht nicht immer zu sein, findet man Gelbfärbung der Haut, schließlich geringe Leber- und Milzschwellung. Sehr viel schwerer zu beurteilen sind solche Fälle, bei denen die Halsbeschwerden nicht so ausgesprochen, oft überhaupt nicht vorhanden sind. Hier steht ein schweres Krankheitsgefühl verbunden mit Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen bei hohem Fieber im Vordergrunde. Derartige Fälle wurden häufig zunächst als Infektionskrankheit wie Grippe (Lauter, Fall 2) oder Typhusverdacht (Schultz und Jakobowitz, Kindler) aufgefaßt. Erst bei eingehender Untersuchung wurde dann die richtige Diagnose gestellt.

Nachdem wir Alter, Geschlecht, Anamnese, Beginn, Verlauf, Prognose und Diagnose besprochen haben, gehen wir nun zu den Untersuchungsbefunden über. Ich halte mich dabei an die Disposition von Hueber, denn unser Arbeitsziel ist dasselbe, einen möglichst ausführlichen Bericht über die bisher erschienene Literatur zu geben und auf die sich dabei ergebenden Fragen und Probleme einzugehen.

Untersuchungsbefunde:

1. Schleimhautnekrosen: Wenn Friedemann von einer „Angina agr." sprach, so sollte damit angedeutet werden, daß bei der Agr. die Angina im Vordergrund steht. So gibt Hueber einen Ueberblick über 62 Fälle, in denen er Halsveränderungen vorfand. Um eine gewisse Ergänzung zu diesen Befunden zu bringen, habe ich 33 seitdem erschienene Fälle (Güthlein 4, Fuld 3, 2 eigene, Zikowsky 14, O. Franke 1, Paschkis 1, Stocké 2, Koch 3, Meyer 2, Otto 1, Spengler 1) daraufhin untersucht und fand folgende Resultate:

	Hueber: 62	eigene: 33 = 95 F.
Tonsillen schmier.-schmutzig verfärbte Beläge:	13	3 = 16
Tiefgreifende, nekrotisierende, ulceröse Prozesse:	43	17 = 60
Angina follicularis:	3	2 = 5

In zwei Fällen hieß es „Mund- und Rachenhöhle: tiefgreifende Nekrosen". Die entzündlich nekrotisierenden Prozesse greifen aber sehr schnell um sich und breiten sich im weiteren Verlauf der Erkrankung in die Umgebung der Tonsillen, Uvula, Gaumensegel, auf den harten und weichen Gaumen, hintere Rachenwand, Pharynx, Larynx und selbst auf den Oesophagus aus.

Nekrose der Nasenschleimhaut	1
Zahnfleisch-Nekrosen	2
Uvula-Nekrosen	8
Beläge d. Uvula	5

	Hueber	eigene	gleich
Nekrotisierende Ulcera am Zungenrücken und -Rand	16	5	21
Zungengrund		11	11
Nekrosen am harten u. weichen Gaumen	9	5	14
Gaumensegel	9	2	11
Gingivitis mit teils nekrotisch-blutigen Belägen	9	5	14
Stomatitis z. T. nekrotisierend	6	4	10
Nekrosen am Sinus piriformis		7	7
Epiglottis Oedem	4	6	10
„ nekrotischer Zerfall	9	7	16
Stimmbänder Schwellung	3	1	4
Ausgedehnte nekrotische Zerstörung d. Kehlkopfschleimhaut	3	2	5
Laryngitis necroticans	5	5	11
Oesophagus	6	1	7
Schmierige Beläge d. Trachealschleimhaut		2	2
Pharyngitis	15	6	21
Nekrosen am Anus und den angrenzenden Hautpartien	5	3	8
Vaginal-Schleimhautnekrosen	12	2	
Nekrose der Schamlippen		1	15
Nekrosen und schmierige Rhagaden an den Lippen	4	1	5
Eitriger, nekrotischer Belag an der Cervix			2

Als Seltenheit sind Gangrän der Conjunktiva, sowie Lungenbrand beschrieben. Unter den letzten

33 Fällen fand ich einmal eine Gangrän der Uvula, die schwarz verfärbt und fetzig belegt war.

2. Äußere Haut:

Im Gegensatz zu den Entzündungen und Nekrosen der Schleimhäute bleibt die Haut meist völlig intakt. Vielleicht wird den krankhaften Prozessen der äußeren Haut in der Literatur zu wenig Beachtung geschenkt, zumal die Befunde recht verschiedenartig sind. Gelegentlich wird ein Herpes nasalis oder labialis beobachtet; weiterhin findet man häufig Bläschen, die teils mit Eiter, teils mit blutigem Infiltrat gefüllt sind. (Türk, Zikowsky, Baltzer, Schultz und Jakobowitz, Hirsch, Elkeles). Hierbei handelt es sich um septische Hautembolien, wie es schon Staphylo- und Streptokokkenbefunde andeuten. Für das Bestehen einer Infektion sprechen auch Befunde von Rotter, Schultz und Jakobowitz u. a., die das Auftreten von erysipeloider Rötung oder lymphangitischer Stränge, in einem Falle „8 Tage nach Krankheitsbeginn" verfolgen konnten. Weitere Hautveränderungen treten in Form von Nekrosen auf, die überall da sitzen, wo die Haut mechanisch irgendwie verletzt ist, so auch an Einstichstellen zur Blutentnahme oder Injektion. So fanden sich Hautdefekte im Bereich des linken Nasenloches, am linken Mundwinkel (Rotter) an der linken Wange, an der ein mit einem entzündlichen Hof umgebener, zunächst etwa kirschgroßer, später pflaumengroßer Nekroseherd gelegen war (Landsberg); weiterhin am Oberkiefer (Friedemann), an der linken Mamma (Baltzer), an der Haut der linken Brustseite (Alice Léon), an der ganzen Fingerkuppe (Kaznelson). Die Veränderungen der anderen Organe, deren Befund bei der allgemeinen Untersuchung noch erhoben wird, wird im Kapitel der Pathologie besprochen werden.

3. Ikterus:

Dem Ikterus wurde in der Literatur besondere Aufmerksamkeit geschenkt, weil er zu den Symptomen gehört, die seinerzeit Schultz für das Krankheitsbild der Agr. zuerst aufstellte. Auch hier kann ich die gefundenen Werte Huebers ergänzen.

	Hueber (71 Fälle)	Unsere (33 Fälle)	=
Kein Ikterus	38	19	57
Subikterus	22	3	25
deutl. Ikterus	11	11	22
	71	33	104 F.

Der Überblick ergibt, daß weitaus in den meisten Fällen überhaupt kein Ikterus besteht, daß deutlicher Ikterus ungefähr in einem Viertel der Fälle gefunden wird. In den wenigsten Fällen besteht Ikterus von Anfang an der Erkrankung, sondern erst mit zunehmender Schwere des Krankheitsbildes, manchmal tritt erst kurz vor dem Tode der Ikterus auf. Als Beweis, daß der Ikterus überhaupt nicht zum Krankheitsbild gehört, führen Ehrmann und Preuß einen Fall an, bei dem der Patient 5 Wochen vor Beginn der Agr. einen Ikterus hatte, der aber dann beim Ausbruch der Agr. zurückging. Ueberhaupt tritt der Ikterus zu den verschiedensten Zeiten der Erkrankung auf, sodaß wir zu der Schlußfolgerung kommen, — zumal auch einerseits voraufgegangene Lebererkrankungen eine gewisse Disposition zum Ausbruch der Agr. geschaffen haben konnten, andererseits Leberveränderungen, die sich bei der Sektion herausstellten, nur eine Folge einer sehr schweren Allgemeinerkrankung waren —, daß der Ikterus bei Agr. nur als Symptom der septischen Infektion zu werten ist. Überhaupt wurde meiner Ansicht nach dem Ikterus mehr Bedeutung beigemessen, als er verdiente.

4. Das Blutbild:

als Cardinalsymptom der Agr., läßt sich schlechthin kurz dahin zusammenfassen: Hochgradige Leukopenie mit fast völligem Granulozytenschwund, der aber kein vollständiger zu sein braucht. Relative Vermehrung der Monozyten und Reticuloendothelzellen. Die absoluten Lymphozytenzahlen sind vermindert, dagegen die relativen vermehrt. Das rote Blutbild ist kaum verändert; zuweilen wird das Auftreten von leichten sekundären Anämien beobachtet. Die Thrombozytenzahlen sind normal bis „reichlich". Nach Brogsitter und von Kreß „liegen die Dinge so, daß wir bei diesen schweren Infektionen mit der Blutuntersuchung gewöhnlich etwas spät daran sind; das drohende Versagen des myeloischen Apparates tritt bei der ersten Zählung meist schon in auffallend niedrigen Leukozytenwerten zutage; das Stadium gesteigerter lymphozytärer Reaktion erreichen wir noch ganz häufig; kommen wir mit der Zählkammer noch später, dann kann es sein, daß wir die äußersten Zahlen der „echten" Agr. mit vollkommenem Schwund der Granulozyten aus der Blutbahn und dazu eine hochgradige Lymphopenie antreffen".

Weißes Blutbild: Wir finden in allen Fällen eine herabgesetzte Leukozytenzahl. Folgende Übersicht ergibt sich aus 100 zusammengestellten Fällen der Literatur:

Leukozyten	Fälle	Leukozyten	Fälle
1 — 100	2	1000—1500	12
100 — 150	1	1500—2000	9
200 — 300	11	2000—3000	11
300 — 500	17	3000—4000	2
500 — 700	15	4000—5000	2
700—1000	18		

Die Zahlen besagen, daß eine Leukozytenzahl zwischen 200—3000 am häufigsten gefunden wird. Mehr kann man darüber nicht sagen, denn schon an einem Tage können die Werte sich erheblich ändern. Als Beispiel greife ich einen Fall von Stocké heraus, wo ein Patient vormittags um 11 Uhr eine Leukozytenzahl von 2800 im cmm, um 6 Uhr nachmittags nurmehr 200 Leukozyten, um 10,30 abends wieder 600 Leukozyten im cmm aufwies. Der Leukozytenschwund schreitet vom Beginn der Erkrankung bis zu ihrem tödlichen Ende fort. So fand Schultz in zwei Fällen überhaupt keine neutrophilen Zellen mehr; trotzdem sind wir, streng genommen, nicht dazu berechtigt, von einer „Agr." zu reden, sondern es handelt sich, wie eben bemerkt, mehr um einen Schwund, eine Phthise der neutrophilen Granulozyten.

Bei den Lymphozyten: hat man zwischen einem absoluten und relativen Wert zu unterscheiden. Bemerkenswert ist, daß die Lymphozyten, wie die Leukozyten, ihrer absoluten Anzahl nach, vermindert sind. Güthlein fand die Lymphozyten bei einem Material von 43 Fällen 34 mal absolut vermindert, 9 mal erhöht. Hueber, der Angaben über 74 Fälle macht, fand „nur in 15 Fällen keine Veränderung oder nur eine leichte Vermehrung der Lymphozyten". Von den von mir in der Literatur gefundenen 33 Fällen, konnte ich zur Berechnung von absoluten Werten der Lymphozyten wegen ungenauer Angaben nur 26 Fälle verwerten. Als Basis benutzte ich wie Hueber einen normalen absoluten Wert von 1750 Lymphozyten und fand nur in 5 Fällen keine Veränderung oder nur leichte Vermehrung der Lymphozyten. Von 100 Fällen werden also in 20 Fällen eine normale, bezw. vergrößerte Anzahl von Lymphozyten angetroffen. Im

Gegensatz dazu sind die relativen Werte der Lymphozyten immer vermehrt.

Die Monozyten: sind im Gegensatz zu den anderen weißen Blutelementen nicht vermindert, sondern gehörig in ihrer Anzahl, zuweilen sogar vermehrt. Erhöhte Werte fand Hueber in 8 Fällen, von 5,6 % bis 42 % (Zikowsky, Ehrmann und Preuß, Zadek, Kaznelson, Schultz und Jakobowitz, A. Léon und Blumenthal; dazu kommen Zikowsky, Januar 31, Meyer, Güthlein und Fuld in 6 Fällen.

Rotes Blutbild: Alice Léon stellt an Hand eines sehr typisch verlaufenden Falles von Agr. die Forderung auf. „Zahl und Aussehen der Erythrozyten, sowie des Haemoglobins sei völlig normal". Weiterhin wird von Autoren die Anämie zunächst als Symptom der Agr. abgelehnt. Beide Tatsachen führe ich an, um darauf hinzuweisen, daß zu einer gründlichen Untersuchung unbedingt auch die Feststellung des roten Blutbildes gehört, was von vielen Autoren vernachlässigt wurde. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß Formen von sekundärer Anämie „nur als Begleit- und Folgeerscheinung der schweren septischen Schädigung" in Erscheinung treten können. Einen derartigen Fall z. B. beobachtete O. Franke, bei dem „leider versäumt wurde, bei jeder Leukozytenzählung eine Zählung des roten Blutbildes mit vorzunehmen, sodaß man über den Zeitpunkt und die Art der Entstehung der Anämie nichts genaueres aussagen kann". Desgleichen kommt auch Stocké zu dem Ergebnis, daß die „Beteiligung des Erythrozytenapparates" recht häufig ist; alle Grade von Anämie können vertreten sein, von der geringsten bis zur schwersten mit 1,5 Millionen Erythrozyten. Eine scharfe Grenze zwischen

Agr. mit Anämie und ohne solcher ist schwer zu ziehen. Stocké fand

eine Erythrozytenzahl	über 4,5 Mill.	in 45 Fällen	= 51 %
„	zw. 4,5 u. 4 „	9 „	= 10 %
„	unt. 4 Mill. ohne haemorrhag. Diathese	„ 19 „	= 22 %
„	mit „ „	„ 15 „	= 17 %

bei einer Übersicht von 88 Fällen.

Wir sehen, daß fast die Hälfte aller Fälle von Agr. eine Verminderung der Erythrozytenzahl unter 4,5 Millionen zeigt. Wir finden fließende Übergänge bei der Agr. (ohne Anämie, mit Anämie oder haemorrhagischer Diathese). Schließlich und endlich kommt auch Hueber zu dem Ergebnis, „daß also doch ziemlich häufig eine leichte Anämie mit dem Fortschreiten der Schwere des Krankheitsbildes sich zum Leukozytenschwund gesellt."

Die Thrombozyten: werden in Fällen der Agr. in normaler, bezw. reichlicher Anzahl gefunden. Ihre Feststellung ist deshalb wichtig, weil sie uns ein brauchbares Symptom zur Abgrenzung gegen die Frank'sche Aleukie gibt, worauf wir im Abschnitt Differentialdiagnose zurückkommen werden.

Pathologische Erythrozytenformen: wurden von Ehrmann und Preuß, Türk, Güthlein und Fuld in Form von Anisozytose, Poikilozytose und Polychromasie gefunden. Der Haemoglobingehalt entspricht der jeweiligen Anzahl der Erythrozyten.

Haemorrhagische Diathese: beobachtete Stocké in 15 von 88 Fällen, etwa in 17 %. Eine deutliche Beziehung zur Thrombozytenzahl war nicht immer festzustellen; so bestand im Fall 3 von Zadek trotz 950 000 Thrombozyten eine haemorrhagische Diathese. Nach Stahl genügen ja auch nicht allein eine enorme Verminderung oder fast völliges

Fehlen der Thrombozyten, sondern mehrere Faktoren wirken zusammen. 1. Schädigungen der Gefäßwände, 2. Mangel an Blutplättchen, 3. fehlende Retraktilität (wohl auch eine Folge des Plättchenmangels), 4. herabgesetzte Viskosität des Blutes.

Endothelzellen: wurden in manchen Fällen bis zu 10% vermehrt gefunden, was ebenfalls als ein Anzeichen für eine infektiöse Aetiologie herangezogen wird. Einzelne Endothelzellen wurden als „Phagozyten" als Hauptbekämpfer der Infektion nach Granulozytenschwund aufgefaßt. Eine gesetzmäßig verlaufende Schädigung der Blutelemente derart, daß je nach Größe der schädigenden Momente erst die Granulo- und Lymphozyten, dann Erythro- und in letzter Linie Thrombozyten geschädigt wurden, ist nach Stocké nicht nachzuweisen. Nach Frank (bei Schittenhelm) ist es „nicht wahrscheinlich, daß sich die Zerstörung der myeloischen Elemente auf sämtliche Elemente des Markes in gleichem Maße erstreckt, denn die Empfindlichkeit der drei Gruppen von Stammzellen, der Erythrogonien, Myeloplasten und Megakaryozyten wird generell und konstitutionell bedingten Schwankungen unterliegen; dazu kommt noch die Art der einwirkenden Schädigung, die in verschiedenem Maße die verschiedenen Zellgattungen beeinträchtigt." Auch Stern und Hartmann betonen die getrennte Reaktionsfähigkeit der einzelnen Blutbildungssysteme. Nach Naegeli gilt als Regel der Blutveränderung bei Infekt, daß einer Vermehrung der neutrophilen Leukozyten Lymphozytose folgt. Hauptbekämpfer gegen phytogene Infektion sind die neutrophilen Leukozyten. (Im Gegensatz zur zoogenen, deren animalische Stoffwechselprodukte mit eosinophiler Reaktion beantwortet werden, Askanazy). Wenn ihre Aufgabe erfüllt ist,

treten Lymphozyten an ihre Stelle. Ihre Aufgabe besteht nicht allein in Resorption, sondern auch in einer, wenn auch geringen antiinfektiösen Wirkung.

Was die Übersicht über Blutbilder angeht, so verweise ich auf die Tabellen von Stocké und von Hueber. Die letzten Arbeiten liefern meist unvollständige Angaben über das Blutbild, sodaß ich auf eine Tabellenübersicht verzichte.

Pathologie:

Die pathologisch-anatomischen Befunde gedenke ich in der Weise zu behandeln, daß ich im Anschluß an die Übersicht, die Hueber gibt, die weiteren Beobachtungen von 26 Fällen hinzufüge, um so einen ausführlichen zeitgemäßen Überblick über den augenblicklichen Stand der Frage geben zu können.

Lymphdrüsen: In den meisten Fällen wurde eine Schwellung der regionären Lymphdrüsen gefunden, deren auch klinisch in die Erscheinung tretende ausgesprochene Schmerzhaftigkeit erwähnungswert ist. Die Submandibular- und Zervikaldrüsen waren in 52 Fällen geschwollen. In einem Fall beobachtete Oppikofer vergrößerte Halslymphknoten, Bifurkationsdrüsen und Paratrachealdrüsen. Eine Bifurkationslymphknotenschwellung fand auch Brogsitter in einem Falle. In einem anderen Falle berichtet Rotter von einer leichten Schwellung der pulmonalen, paratrachealen, zervikalen und auch mesenterialen Lymphknoten. Ihre Schnittfläche ist grau-rot und feucht. Von großer Wichtigkeit ist es, daß in keinem Falle eine generalisierte Lymphdrüsenschwellung beobachtet wurde, nur in einem Fall von Jaffé bestand eine allgemeine Lymphdrüsenerkrankung; hier handelte es sich jedoch um eine Lymphogranulomatose.

Die Milz: Friedemann fand sie bei 28 Fällen niemals geschwollen. Trotzdem läßt sich sagen, daß sie doch im allgemeinen mäßig vergrößert ist. So berichtet Hueber von 26 Milztumoren; auch ich konnte unter 26 Fällen aus der von mir zusammengestellten Literatur 17 mal eine Milzvergrößerung feststellen, von Zikowsky 1931, Güthlein, Fuld, Koch, meine eigenen Fälle, sodaß also 43 mal Milzvergrößerungen nachweisbar waren. Hinzukommt, daß in 20 Fällen eine einwandfreie septische Milzschwellung auf Grund bekannter Symptome — wie starke Füllung der Sinus, weiche, dunkelrote bis bräunliche Pulpa, die sich leicht mit dem Messer abstreifen läßt, schwer erkennbare Trabekelstruktur und verwischte Follikelzeichnung —, zu diagnostizieren war. Weiterhin ist in einigen Fällen von einer Vermehrung und Schwellung der Gefäßendothelien die Rede. In 4 Fällen war der Eisengehalt der Milz vermehrt. Diese Symptome sprechen alle für eine septische Milzschwellung. 4 Fälle boten einen positiven bakteriologischen Befund. (Zikowsky und eigener Fall). Dreimal ließen sich Pneumokokken, Streptokokken, Bakterium coli und Bakterium acidi lactici in je einem Falle aus dem Milzblut züchten. Über einen positiven, bakteriologischen Blutbefund berichteten schon Schultz und Jakobowitz, Chiari und Redlicher, Rotter, zusammen in 4 Fällen, sodaß 8 Fälle mit einem positiven Blutbefund vorliegen. Hueber zählt zehn Fälle auf, in denen der bakteriologische Befund entweder nicht vermerkt, oder als negativ bezeichnet wurde. (Licht und Hartmann, Köhler, Petri, Bantz, Schäfer II und III, Sciles, Kastlin, Zikowsky I, Dahlén und Wahlgren). Oft kann erst nach wiederholten Blutuntersuchungen ein positiver bakteriologischer Befund erzielt werden. So sind nach Loewenhardt

bisweilen bis zu 15 Blutkulturen nötig, um zu einem positiven Resultat zu gelangen (s. auch Brogsitter).

Leber: Schäfer und Koch berichten noch von Nekrosen in Milz und Leber. Sie sind groß und relativ scharf umschrieben (Koch). Sie erinnern auf den ersten Blick an ungewöhnlich große Miliartuberkel; ihre Beziehungen zum Gefäßsystem in Milz und Leber sind auffällig. Schultz fand in seinen sämtlichen Fällen Ikterus vor. Später wurden auch Fälle der Erkrankung ohne Ikterus beobachtet. — Außer dem Ikterus ist in 14 Fällen von Schwellung und Verfettung der Leber berichtet. Wie in der Milz, finden sich auch in der Leber Nekrosen. (4 Fälle.) Zweimal fand sich eine Hepatitis parenchymatosa. Bemerkenswert ist, daß die Agr. auch zeitlich nach Lebererkrankungen auftreten kann. Schäfer berichtet von einem Fall, wo längere Zeit vor Beginn der Agr. eine akute Leberdegeneration beobachtet wurde. Der Fall zeigte bei der Sektion das Bild einer subchronischen Leberatrophie. Von einer beginnenden Leberzirrhose berichten Schultz und Jakobowitz; hier konnte man im hypertrophischen Stadium eine beginnende feine Granulierung der Oberfläche wahrnehmen. In einem anderen Falle bestand neben der Agr. eine subakute, schubweis verlaufende gelbe Leberatrophie. Gallensteine fanden sich in 8 Fällen bei der Sektion vor. Einmal wurde eine braune Atrophie der Leber, ein anderes Mal eine geschrumpfte Gallenblase beobachtet. In diesem Zusammenhang möchte ich noch darauf hinweisen, daß auch Leberschädigungen nach Salvarsankuren vorkommen und zwar nach Stocké garnicht so selten. Der Autor hält es für denkbar, daß auf dem Umwege einer primär — toxischen Leberschädigung und einem evtl. dadurch bedingten hormonalen Ausfall eine Lähmung der Granulozyten-

erzeugung eintritt. Goerke sah 1920 nach einer Salvarsanbehandlung eine Angina necroticans bei aplastischer Anämie auftreten. 1926 beobachtete Aubertin nach einer Arsenobenzolbehandlung mehrere Agr.-Fälle. 6 mal fand sich eine Lues, wobei bei einigen Fällen sogar kurz vorher eine Salvarsanbehandlung statthatte. Die Frage, ob nun innere Beziehungen zwischen Agr. und Leberschädigungen bestehen, soll uns im Kapitel der Aetiologie beschäftigen.

Nieren: Degenerative Prozesse des Nierenparenchyms ließen sich in 16 Fällen feststellen.

Nebennieren: Die Nebennieren waren in zwei Fällen vergrößert. Die Rinde wies in einem Falle ein hochgradiges Oedem und starke Hyperämie auf, sie war in ihrem Gefüge dissoziiert und enthielt mehrere Infiltrate. In 3 Fällen war die Rinde fettreich, vor allem in ihren äußeren Schichten, nach unserer Beobachtung. In 4 Fällen dagegen war die Rinde lipoidarm, 1 mal „stellenweise entfettet". Das Mark war in 2 Fällen erweicht, 1 mal zystisch verändert. Der ganze Intestinaltraktus kann von nekrotisierenden Ulcerationen betroffen werden; nur wenige Fälle zeigen keine Schädigung des Magens und Darmes. Klinisch geben sich die Nekrosen im Verlauf der Erkrankung durch diarrhoische Stühle zu erkennen. Schultz beobachtete einen Fall, in dem in der Rekonvaleszenzzeit ein handteller großes Darmstück aus dem Rektum abging. Eine Rektumstenose war die Folge. Friedemann berichtet von einem ähnlichen Fall; der Patient ging an einer Phlegmone, die ihren Ausgang von einer Mastdarmnekrose genommen hatte, zu Grunde. Die Nekroseherde haben das Aussehen von Typhusschorfen, ihr Rand ist teilweise erhaben, gegen die Umgebung scharf abgegrenzt. Ihr Grund ist von einer glatten,

schmutzig grauen Membran belegt. In einem Falle wird der haemorrhagische Charakter der Geschwüre betont. Die Geschwüre pflegen nicht in die Tiefe zu dringen. Petri beschreibt den Beginn einer Geschwürsbildung, die sich aus den bis Hanfkorngröße maximal geschwollenen Sollitärfollikeln des Colon ascendens, die vereinzelt geborsten waren, entwickelte. Die Verteilung der Ulcerationen im Verdauungstrakt ist verschieden. Bei Zikowsky war in einem Falle (Fall 9) der gesamte Dünndarm betroffen. Das Jejunum pflegt sonst frei zu sein. Von 54 Fällen kamen Ulcerationen vor:

im Magen	in	12	Fällen
„ Duodenum	„	3	„
„ Jejunum	„	0	„
„ Ileum	„	14	„
„ Coecum	„	5	„
„ Colon	„	10	„
„ Rektum	„	3	„
a. d. Appendix	„	3	„
„ „ Valvula Bauhini	„	4	„

Am häufigsten wurde also der Magen, das Ileum und Colon betroffen. Die Lokalisation der Ulcerationen erstreckt sich im Magen hauptsächlich auf die Fundusgegend und nimmt von der Cardia zum Pylorus an Menge ab. In 2 Fällen wurden Ulcerationen an der kleinen Magenkurvatur gefunden; in 2 anderen Fällen waren die Geschwüre multipel verteilt. Im Ileum beschränken sich die Prozesse in der Regel auf den unteren Abschnitt, entsprechend dem Peyerschen Haufen oder den Lymphknoten in der Ileocoecalgegend. Auch im Colon pflegen die klappennahen Partien am meisten ergriffen zu werden, was auf eine mechanische Irritation bei widerstandslosem Gewebe hindeutet. Am wenigsten befallen

sind Duodenum, Coecum und Rektum, was auf die Verteilung der lymphatischen Apparate zurückgeführt werden kann. Ueber das Vorkommen von Anal-ulcera war schon weiter oben die Rede.

Blase: Friedemann berichtet von einem 50jährigen Mann, bei dessen Sektion eine Blasennekrose vorgefunden wurde.

Herz: Die Herzgröße war in 5 Fällen deutlich größer als die Faust der Leiche, einmal fand sich eine schwere parenchymatöse Degeneration des Herzens. Rotter sah ein braun-pigmentiertes Fettherz. Schäfer fand eine Lipomatosis cordis (Fall 4). Das Epicard fand Oppikofer in einem Falle besonders über dem rechten Vorhof weißlich verdickt mit feinen hellgrauen knötchenförmigen Einlagerungen; in einem anderen Falle war die Hinterfläche milchig getrübt. Brogsitter berichtet von weißlichen Infiltraten, die sich an vielen Stellen stark vorwölbten. Bantz sah eine fibrinöse Pericarditis. Der Herzbeutel enthält im Allgemeinen eine klare gelbe Flüssigkeit, nur Brogsitter sah einmal eine rötlich verfärbte wäßrige Flüssigkeit und petechiale Blutungen auf seiner Außenfläche. Das Myocard war in 5 Fällen getrübt, einmal mit einzelnen strichförmigen, weißlichen Bezirken. Die Schnittfläche zeigte eine dunkelbraune Farbe. Eine mäßige Fettinfiltration fand sich in 4 Fällen. Was die Klappen betrifft, so berichtet Türk von einem Falle, bei dem schon von früher her eine leichte Mitralinsuffizienz bestand, und der bei der Sektion eine frische Endocarditis zeigte. Kastlin fand bei der Sektion fibrinöse, nekrotische Massen an der Oberfläche der Mitralis. In einem anderen Falle war die Mitralis leicht verdickt (Chiari und Redlicher), auch bei Oppikofer

waren die Mitralklappen in 2 Fällen narbig weiß, geschrumpft und verdickt.

Lungen: Friedemann erwähnt in seinen 28 Fällen überhaupt nichts von Lungenerscheinungen. Hueber gibt einen Bericht über 19 Fälle, den ich mit 26 Fällen zu ergänzen gedenke, soweit sich Angaben über Lungenveränderungen finden. Die Lungenkomplikationen verteilen sich folgendermaßen:

Haemorrhagische Pneumonie	12	Fälle
darunter 1 Fall mit beginnender Einschmelzung.		
Bronchopneumonie	6	„
darunter 1 Fall mit Oedem der unteren Partien.		
Ein anderer Fall mit Nekroseherden.		
Putride Bronchopneumonie	1	„
Pneumonisches Infiltrat	1	„
Hypostatische Anschoppung	5	„
Haemorrhagische Infarcierung	2	„
Lungengangrän	3	„
Lungenabzeß	2	„
Pleuritis fibrinosa	8	„
Hyperämie und Oedem	3	„
Mäßiges Lungenemphysem	2	„

Allgemein läßt sich zusammenfassend sagen, daß pneumonische und nekrotisierende Prozesse das pathologisch-anatomische Bild der Lungen beherrschen; daß ferner auch häufig Blutungen vorkommen, wird im nächsten Abschnitt mit berücksichtigt.

Innere Blutungen: Blutungen und haemorrhagische Diathese der äußeren Haut gehören nicht zum Bilde der typischen Agr., sondern werden einem verwandten Krankheitsbild zugerechnet, nämlich der Frankschen Aleukie. Dagegen kommen aber Blutungen der inneren Organe sehr häufig

bei dem typischen Krankheitsbild der Agr. vor, obwohl Thrombozytenzahl, Blutungszeit und Blutgerinnungszeit normal zu sein pflegen; nur letztere ist in wenigen Fällen verlängert. Blutungen fanden sich:

In der Mundschleimhaut	in	1 Falle
an der Zungenspitze	in	1 „
an der hinteren Rachenwand	in	3 Fällen
in der Magenschleimhaut	in	3 „
in der Darmschleimhaut	in	3 „
in der Pleura und subpleural	in	6 „
im Lungenparenchym	in	5 „
im Epicard und subepicardial	in	11 „
im Endocard und subepicardial	in	4 „
in der Nierenkapsel	in	1 Falle
in der Nierenrinde	in	2 Fällen
im Nierenbecken	in	4 „
in der Nebenniere	in	1 Falle
in der Nebennierenrinde	in	1 „
in der Ureterschleimhaut	in	1 „
im Milzparenchym	in	1 „
im Leberparenchym	in	1 „
im Endometrium uteri	in	1 „
im Knochenmark	in	4 Fällen
Subpial	in	1 Falle

Es fragt sich nun, wie diese Blutungen zustandekommen. Daß sie nicht der Ausdruck einer allgemeinen haemorrhagischen Diathese im Sinne Franks sind, geht daraus hervor, daß sich niemals Hautblutungen fanden. Die Größe der Blutungen, die zwischen Stecknadelknopf- bis Haselnuß-Größe schwankt, zeigt, daß es sich nicht um Blutungen infolge Blutdrucksteigerung oder Gefäßzerreißung handeln konnte, was infolge der Kreislaufinsuffizienzerscheinungen nicht möglich ist. Als Grund bliebe

also Gefäßverstopfung oder infektiöse Schädigung der Gefäßwände übrig. Die Verstopfung der Gefäße kommt sehr häufig vor. Durch die histologische Betrachtung läßt es sich erkennen, daß die durch Bakterienhaufen verursachten Verstopfungen zu Nekrosen führen. Ferner kommt noch die infektiös-toxische Veränderung der Gefäße, die den Blutaustritt ins Gewebe zur Folge hat, in Betracht. Die Gefäßschädigungen fanden sich auch in Fällen vor, bei denen kein positiver Bakterienbefund erhoben wurde. (Petri, Baltzer, Schultz und Jakobowitz IV, Schäfer, Bantz und Zadek).

Das Knochenmark ist makroskopisch wenig verändert. In 26 Fällen war es in den oberen Abschnitten des Femurmarks. Pathologisch-anatomische Besonderheiten: In 2 Fällen trat im Verlauf der Erkrankung nekrotisierende Conjunctivitis auf, die in einem Fall von Lidoedem begleitet war. (Schultz und Jakobowitz, Rotter). Zadek beobachtete eine Pachymeningitis haemorrhagica interna. Einmal wird von einer Arthritis deformans im Kniegelenk berichtet. In einem anderen Falle ist die Rede von einer chronischen Osteomyelitis des rechten Femur, in dessen distalem Drittel sich eine ziemlich glattwandige, zentral gelegene Eiterhöhle fand. In diesem Bereich finden sich periostale Verdickungen. Schließlich wird in einem Falle der Befund von mäßig vielem, gelben, dickem Eiter im rechten Mittelohr und Felsenbein erhoben.

Die Mikroskopischen Befunde bei Agr.: sind ausführlich in der Literatur verhältnismäßig selten beschrieben. Ich habe mich infolgedesssen bemüht, die vorliegenden Beobachtungen der Literatur im Zusammenhang mit unseren eigenen Fällen zusammenzustellen. Folgende Autoren wurden berücksichtigt: Rudolf Bantz, drei Fälle 1925;

W. Rotter, 4 Fälle 1925; Dahlén u. Wahlgren, 1 Fall 1927; Staemmler, 1 Fall 1929; Oppikofer, 3 Fälle 1929; Brogsitter und v. Kreß, 1 Fall 1929; W. Hueber, 2 Fälle 1930; 3 eigene Fälle, insgesamt 34 Fälle.

Besonderes Interesse beanspruchen die mikroskopischen erkennbaren Veränderungen des Knochenmarks: In 18 Fällen bestand eine außerordentliche Zellarmut, die besonders die myeloischen Elemente betraf. Meistens war eine deutliche Atrophie des Knochenmarks zu erkennen, nur in 2 Fällen fand sich ein zellreiches Knochenmark vor. Ueber Nekrosen im Knochenmark berichtet Koch in zwei Fällen. In einem Fall fanden sich an verschiedenen Stellen deutliche submiliare Nekrosen, ohne irgendwelche Reaktion der Umgebung. Der andere Fall zeigte umfangreichere Nekrosen, die sich z. T. um die Gefäße herum lokalisierten. Sie waren von verhältnismäßig vielen Lymphoid- und Plasmazellen umgeben, ohne daß sich Granulozyten mit Sicherheit feststellen ließen. Oppikofer beschreibt einen Befund, wo sich hauptsächlich Fettmark mit sehr wenig blutbildendem Parenchym dazwischen fand. Brogsitter beobachtete auch im Umkreis mancher Arteriolen und Kapillaren noch kleinste Blutzelleninseln. Den Maschen des Fettgewebes entsprechend erstreckten sich die Zellen in strahlenförmiger Ausbreitung in die weitere Umgebung des betreffenden Gefäßes. Die Erythropoese erwies sich im allgemeinen als ungestört. Oppikofer fand in einem Fall bei den Erythrozyten und -blasten meist nur ein wenig deutliches Protoplasma. Brogsitter berichtet in seinem Fall von einer außerordentlich reichlichen Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Rotter beschreibt in 2 Fällen sehr große, vielgestaltige Zellen mit mittelgroßem, rundem

oder ovalem chromatinarmen Kern. Der reichliche Protoplasmasaum zeigte größere und kleinere Vakuolen, wodurch ein wabiges Aussehen entstand. Die von Rotter beschriebenen und als degenerierte myeloischen Zellen gedeuteten größeren Zellen wurden auch von Koch beobachtet. In zahlreichen dieser Zellen läßt sich Erythrophagie feststellen. Im Fall Oppikofers und im Fall Zikowskys (Fall 8 und 10) sollen auch die Myeoblasten Bilder von Phagozytose gezeigt haben. Fuld sah nur eine geringe Erythropoese. Auch im 9. Fall von Zikowsky fand sich nur eine spärliche Anzahl von Erythroblasten. Schäfer berichtet in seinem Fall von einem vermehrten Zugrundegehen der roten Blutkörperchen, obwohl sich im piripheren Blut 4,5 Mill. Erythrozyten bei einem Hb-Wert von 80% vorfand. Der weiße Blutanteil des Knochenmarks zeigt eine allgemeine Atrophie. Rotter beobachtete im ersten Fall auch von kleinen Lymphozyten. Von Zellanhäufungen aus großen, rundkernigen Formen berichtet Brogsitter. Ueber zahlreiche kleine Lymphozyten, die an einzelnen Stellen als knötchenartige Anhäufungen auftraten, berichten Rotter und Zikowsky. Reife granulierte Zellen fanden sich im Knochenmark nur in 5 Fällen (Zikowsky, Hueber und Fuld) und zwar in sehr spärlicher Anzahl. Alle übrigen Fälle zeigten keine granulierten Elemente. Nach Hueber, Rotter, Fuld und Zikowsky scheint die Verteilung der Entwicklungsstufen der Granulozyten in der Tat sich in der folgenden Weise zu vollziehen. Vorwiegend Myeloblasten, spärlich Myeolozyten fast völliges Fehlen der ausgereiften Granulozyten. Die Megakaryozyten sind zahlenmäßig nicht nur normal, sondern sogar reichlich vertreten. Die Retikulumzellen waren nach

Hueber in einem Falle vermehrt, in einem weiteren waren sie vermindert, doch zeigten sie eine positive Oxydasereaktion. In einem Falle waren die Retikulumzellen mit Haemosiderin gespeichert. Pathologische Zellen werden in der Literatur nur in 5 Fällen beschrieben. Einmal handelte es sich um pathologische Lymphozyten, in den übrigen Fällen konnten nach Petri und Schäfer die pathologischen Zellformen mittels der üblichen Bestimmungsmethoden in keines der bestehenden Systeme eingereiht werden. Rotter glaubt in zwei eigenen Fällen, daß es sich um degenerative Erscheinungen von Myeolozyten handelt, die wegen dieser Degeneration keine positive Oxydasereaktion geben. Nach Oppikofer gibt die Ausdehnung des Myeloblastenzerfalls bei gleichzeitigem vollständigem Fehlen der Granulozyten dem agr. Knochenmarksbilde ein sehr charakteristisches Gepräge. Durch das Fehlen der Granulozyten im Knochenmark ist es erwiesen, daß der Granulozytenschwund im Blut nicht die Folge gehemmter Ausschwemmung, sondern verminderter Bildung dieser Zellen ist. Nur David beobachtete in einem einzigen Fall eine gestörte Ausschwemmung, doch wich dieser Fall schon durch Anämie und haemorrhagische Diathese vom Bilde der Agr. ab. Erwähnt sei, daß außer dem Femurmark in einzelnen Fällen auch das Mark der Wirbel und Rippen, des Sternums und Rückenmarks untersucht wurde. Ueberall ergaben sich übereinstimmende Befunde. Schultz und Jakobowitz punktierten das Sternalmark intra vitam; ihre Befunde stimmten aus den bei der Sektion erhobenen überein.

Milz: schon bei schwacher Vergrößerung fiel eine abnorme Hyperämie der Milz in den meisten Fällen auf. Das Kapselbindegewebe erschien in 3 Fällen aufgelockert. Die Pulpa war blutreich,

aber meistens zellarm. Granulozyten wurden mit ganz verschwindenden Ausnahmen überhaupt nicht gefunden. Den Hauptanteil an der Zellfüllung stellten lymphoide Zellen dar. Einmal hatte eine Pulpazellenhyperplasie mit Andeutung von Pulpafibrose statt. (Zikowsky Fall 9). Eine Vermehrung der Trabekel beobachtete auch Hueber. Von einer beträchtlichen Reduktion des lymphatischen Gewebes wird in 5 Fällen berichtet. Die Sinus sind weit, enthalten abgestoßene Endothelien und mehrkernige Riesenzellen. (Zikowsky Fall 8 und 12, Brogsitter). Von einer Zellwucherung des retikuloendothelialen Apparates berichten Rotter u. a. Was den Follikelapparat betrifft, so ist seine Zeichnung verwischt; die Malpighischen Körperchen sind atrophisch. Pathologische Zellformen wurden, wie im Knochenmark, auch hier gefunden. (Petri, Schaefer, Bantz und Zadek.) Nekrosen der Milz beschreiben Schaefer und Koch in zwei Fällen. Während bei Schaefer (Fall 2) die Herde scharf begrenzt waren, gingen bei Koch die Nekrosen ins Milzgewebe allmählich über. Ein eigentlicher Reaktionswall fehlte. In einem zweiten Fall waren die Nekrosen ziemlich scharf umschrieben. Die Nekrosen haben Beziehungen zu den Lymphknötchen und zum Gefäßsystem. Vielfach sind die Gefäßwandungen ganz in die Nekrose eingeschlossen.

Leber: Die Nekrosen ließen sich auch in der Leber feststellen. Sie hatten hier eine ausgesprochene Beziehung zum periportalen Bindegewebe, ebenfalls konnte man die Einbeziehung der Gefäßwände häufig beobachten. Über ausgedehnte nekrobiotische Herde in der Leber berichtet Zikowsky (Fall 14). Im übrigen bieten die Befunde für die Agr. nichts Charakteristisches. Allen Angaben gemeinsam ist das Fehlen der granulierten Blutelemente auch in der

Leber. Sonst ließen sich beginnende bis voll ausgeprägte parenchymatöse Degenerationen beobachten.

Nieren: Im wesentlichen beherrscht auch hier die parenchymatöse Degeneration das Bild. Die Befunde gleichen im übrigen den Veränderungen bei anderen infektiös-toxischen Erkrankungen.

Nebennieren: In der Rinde fand Zikowsky (Fall 3) ausgedehnte Blutungen und Oedembildung. Fall 4 zeigte eine Hyperämie, Fall 11 Oedem und Lipoidarmut der Rinde. Fall 12 wies neben einem hochgradigem Oedem und Hyperämie eine Dissociation der Nebennierenrinde auf, in der sich ziemlich reichlich kleine aus lymphoiden Zellen aufgebaute Infiltrate fanden und zwar in allen Schichten. Auch an der Rindenmarkzone waren teils Blutungen, teils stellenweise spärliche Rundzelleninfiltrate vorhanden. Feer fand in seinen beiden Fällen eine nahezu fettlose Nebennierenrinde und forderte daher dazu auf, in künftigen Fällen von Agr. die Nebennieren näher zu untersuchen, da möglicherweise von ihnen „den Granulozytenschwund begünstigende Momente ausgehen könnten". Auch Oppikofer fand in einem eine fleckig entfettete, im anderen Fall eine nahezu fettlose Rinde vor; sie bot jedoch mikroskopisch keinen besonderen Befund. Nicht uninteressant sind die Beziehungen zwischen Nebenniere und Leukopoese. Erst in letzterer Zeit wurde die Aufmerksamkeit auf den wichtigen Zusammenhang zwischen Haematopoese und innerer Sekretion gelenkt insofern, als Kocher als erster bei Basedow eine charakteristische Blutveränderung (Lymphozytose-Leukopenie) fand. Diese Veränderung wurde zunächst als posttoxische Schädigung aufgefaßt, später auf konstitutionelle Veränderungen zurückgeführt, heute werden sie für eine hormonale Wirkung gehalten. Weitere Untersuchungen

ergaben, daß das Kochersche Blutbild nicht nur für Basedow, sondern für fast alle innere Sekretionsstörungen charakteristisch ist. Hirschfeld nimmt an, daß die innere Sekretion einen weitgehenden Einfluß auf die Zusammensetzung des Blutes hat, desgleichen glaubt Nägeli, daß die ganze Leuko- und Erythropoese auf innersekretorische Ursachen zurückgeht. Nach ihm spielt die innere Sekretion eine sehr wichtige Rolle in der Aetiologie der Blutkrankheiten, wovon wir noch zu sprechen haben. Zweifellos ist die Funktion der Nebenniere für die Frage der Blutbildung recht bedeutsam, zumal das Adrenalin als Hormon des Nebennierenmarks eine ausgesprochene Wirkung auf die weißen Blutkörperchen hat. So gut wie unerforscht ist dagegen das Wesen der Rindenwirkung. Nach neueren Untersuchungen steht es einwandfrei fest, daß die Rinde der lebenswichtige Teil der Nebenniere ist, da nach Entfernung der Rinde unter Schonung der Marksubstanz Tiere erbarmungslos zu Grunde gehen. Kein Präparat oder Fütterungsversuch vermag die Ausfallerscheinung zu beheben. Folgender Einfluß auf das Blutbild ließ sich feststellen. Schlund sah bei Menschen nach operativer Nebennierenreduktion Neutrophilie auftreten. Boinet Szilárd konnte mit Nebennierenextrakten Leukozytose hervorrufen. Nach den Untersuchungen von J. Barta sind die nach einzelnen Adrenalininjektionen bei Ratten auftretenden Leukozytosen nicht nur Ergebnis eines Knochenmarksreizes, sondern daneben kommt die durch das Adrenalin hervorgerufene Verengerung der Präkapillaren in Betracht; dies führt zu einer veränderten Verteilung der Leukozyten. Bemerkenswert ist, daß nach Barta bei Anaphylaxieversuchen „die polynukleären Zellen fast völlig verschwinden", da in den Gefäßen der Eingeweide ebensowenig wie

im peripheren Blut Granulozyten gefunden wurden. Der Knochenmarksbefund zeigt, daß die Granulozytenarmut durch verminderte Neubildung bedingt ist. Auch ist über inkretorische Veränderungen noch nichts Sicheres bekannt. Ähnliche Erscheinungen beobachtet man nach Eiweißeinspritzungen, deren Ursache in der durch Vasomotorenkollaps zustandekommenden Strömungsverlangsamung erblickt wird, wodurch die weißen Blutkörperchen hauptsächlich in den inneren Organen, besonders in der Leber angehäuft werden. Also neben der humoralen Regulierung spielt das Nervensystem eine nicht unwesentliche Rolle. Nach Barta sind im Knochenmark vegetative Nervenendigungen nachweisbar und man bekommt bei Tonusschwankungen des vegetativen Nervensystems Veränderungen im Blutbild. So interessant diese Versuchsergebnisse sind, für die Aetiologie der Agr. läßt sich daraus nichts entnehmen. Es handelt sich hierbei um Verteilungsleukozytose.

Lungen: In der Hauptsache wird hier das mikroskopische Bild von einer starken Hyperämie beherrscht. Die Alveolen zeigen haemorrhagische z. T. seröse Anschoppungen. Die Gefäße sind mit hyalinen und fibrinhaltigen Thromben verstopft. Wie in anderen Organen, finden sich auch in den Lungen ausgedehnte Nekrosen mit zentralen Kokkenhaufen ohne leukozytäre Reaktion (Zikowsky Fall 5, 11 und 14). Auch in Lungenteilen, in denen die Nekrosen im Vordergrund stehen, finden sich Nekrosen der Septen. Im Gewebe sieht man oft verschieden große Bakterienhaufen liegen, ohne in ihrer Umgebung eine Zellreaktion jedoch erkennen zu können. Unabhängig von den Bakterienhaufen finden sich stellenweise Gruppen von Plasmazellen (Hueber).

Lymphdrüsen: Schon Türk betont ausdrücklich bei seinem Fall, daß die Lymphdrüsen normalen Aufbau besitzen. In anderen Fällen, in denen die Lymphdrüsen Schwellung und Schmerzhaftigkeit aufweisen, zeigte sich nach Hueber bei der mikroskopischen Untersuchung meistens eine starke Füllung der Sinus und Gefäße. Baltzer beobachtete schon, daß die weiten Gefäße mit hyalinen und fibrösen Thromben angefüllt waren, daß weiterhin stellenweise nekrotische Bezirke ohne Anwesenheit von Bakterien oder Lymphozyten vorhanden waren. Dasselbe beobachtete auch Oppikofer und Zikowsky (Fall 13). Nach Dahlén und Wahlgren sind die Lymphsinus mit gequollenen und desquamativen Endothelzellen, Lymphozyten und Plasmazellen angefüllt. Stellenweise finden sich in den Endothelzellen Phagozytosebilder. Den Follikeln fehlen in der Regel Keimzentren, desgleichen bei Zikowsky Fall 11 und Rotter. In ihrer Umgebung liegen oft unter den Lymphozyten Plasmazellen. Ausgedehnte Nekrosen um Kokkenhaufen sah Zikowsky (Fall 2, 4, 5, 8) ohne leukozytäre Reaktion. Soormetastasen in den erweiterten arteriellen Gefäßen fand Zikowsky (Fall 14). Hier handelt es sich um etwas durchaus Accidentelles. Ueber pathologische Zellen wird in den Lymphknoten nicht berichtet.

Die Tonsillen erheischen unser besonderes Interesse. Der Befund der mikroskopischen Untersuchungen ist ziemlich einheitlich. Die oberflächlichen Gewebsschichten sind völlig nekrotisch. Die Nekrose pfegt sich bis in die Tiefe im Bereich der Krypten fortzupflanzen. Die darunter liegende Schicht ist scharf gegen ihre Oberfläche abgegrenzt und läßt zahlreiche größere Bakterienhaufen erkennen. Diese Bakterienrasen werden von einem Wall von Plasma-

zellen umgeben, die in der Nähe der Bakterienansammlungen z. T. nekrotisch sind. Unter den reichlich vorhandenen Plasmazellen finden sich nur spärlich Lymphozyten. (Baltzer, Hueber, Koch u. a.) Besonders charakteristisch ist nach Oppikofer, Baltzer und Hueber das Fehlen der demarkierenden Entzündung. Polymorphkernige Leukozyten fehlen vollständig. Im Gebiete der Nekrosen, aber auch im gesunden Gewebe lassen sich fibrinöse hyaline Thromben in erweiterten Gefäßen erkennen. Die Umgebung der Tonsille zeigt starkes Oedem. Oppikofer beobachtete an einem Fall verschiedene alte Nekrosen. Die einen, offenbar frischeren Nekrosen grenzten unmittelbar an das lymphoide Gewebe an. Die Grenzzone wurde von zerfallenden Lymphozyten gebildet. Die anscheinend älteren Nekrosen zeigten in ihrer Umgebung schon beginnende narbige Umwandlungen. Bei Fibrinfärbung fand Hueber auffallend wenig Fibrin. Verschiedentlich wurden auch Blutungsherde im Gewebe beobachtet. (Zikowsky u. a). Die Nekrosen enthalten eine Mischflora von Bakterien, Stäbchen, Kokken, Friedländer Bazillen, Spirillen u. a. Koch glaubt in einem Fall im Bakteriengemisch einzelne Soormyzelfäden gesehen zu haben.

Die Darmnekrosen sind Schleimhautnekrosen. Auffallend ist wieder die geringe unspezifische Umgebungsreaktion. Ulzerationen sind scharf abgegrenzt gegen die Umgebung. Diese ist oedematös gequollen. Die nekrotischen Bezirke sind von Stäbchen und Kokken durchsetzt. Koch beobachtete in einem Fall Ulzera. Im ganzen Verlauf des Dünndarms, in denen die Soorfäden in frischen, bis in die Submukosa reichende Nekrosen gegenüber anderen bakteriellen Einflüssen das Bild beherrschten. Seiner Ansicht nach steht dieser Fall einzig da,

zumal jegliche, sonst nie fehlende leukozytäre Reaktion vermißt wurde. Die Veränderungen der Appendix zeigen nach Baltzer das gleiche Bild wie die der Tonsillen.

Die Oxydasereaktion, die zum Nachweis von myeloischen Leukozyten verwandt wird, erwies sich in allen Organen als negativ. In mehreren Berichten werden allerdings auch vereinzelte Granulozyten im Knochenmark erwähnt, die eine positive Oxydasereaktion gaben.

Nach Lauter und W. Feer entstehen die Nekrosen als Folgeerscheinung des veränderten Blutbildes. Der Granulozytenmangel bewirkt die Widerstandsunfähigkeit der Gewebe, und so kommt es zu Nekrosen, weil Abwehrkräfte fehlen. Nach Ehrmann und Preuß handelt es sich um einen von der Angina ausgehenden septischen Infekt, der zur Lähmung des Knochenmarks führt. Infolgedessen fehlt die leukozytäre Abwehrreaktion, es kommt zur Widerstandslosigkeit der Gewebe und somit zu Nekrosen. Das ist auch die Ansicht von Lindbom und Zetterquvist. Die Nekrosen entstehen nach Hueber, Oppikofer, Kindler, Janz, W. Schultz mit Vorliebe an den Stellen, die am meisten Quetschungen, kleinen Verletzungen und Infektionen ausgesetzt sind. Nach Licht und Hartmann dringen Bakterien oder Toxine „vielleicht durch die Tonsillen“ in den Körper ein und schädigen exquisit die Mutterzellen der granulierten Blutelemente aufs schwerste, so daß bald keine Zelle des myeloischen Systems mehr im Blut kreist. Widerstandslosigkeit des Organismus, Sepsis und Nekrosenbildung sind die Folge; Sitz der Nekrosen ist besonders die Tonsillengegend und Rachenschleimhaut, aber auch an anderen Stellen des Körpers können die Nekrosen sich entwickeln. (Petri.)

Die Fahndung nach Bakterien ergab kein sicheres Ergebnis. Die Anhänger einer septischen Genese der Agr. führen die positiven bakteriologischen Befunde als Beweis für das Vorhandensein einer Sepsis an. Die Abstriche der nekrotischen Partien ergaben im allgemeinen eine unspezifische Mischflora von Pneumo-, Staphylo- und Streptokokken. Weiterhin wurden gefunden:

Di-Bazillus	in 4 Fällen
Pseudobazillen	in 1 Fall
Bact. acidi lactici	in 1 „
Bact. fusiforme	in 1 „
Vincent'sche Spirillen	in 1 „

Bei einer Zusammenstellung aller vorgenommenen bakteriologischen Untersuchungen zeigt sich jedoch, daß in 113 Fällen nur 34 mal ein positives Resultat vorhanden ist. In 12 Fällen war das Ergebnis unsicher, weil die Untersuchung entweder postmortal am Leichenblut vorgenommen wurde, oder weil von den Autoren selbst der Verdacht einer nachträglichen Verunreinigung geäußert wird. Im Einzelnen fanden sich:

Art der Keime:	Anzahl der Fälle:
Pneumokokken	3
Pneumococcus mucosus	1
Diplococcus pneumococcus	1
Bacterium coli	4
Staphylokokken	2
Staphylococcus aureus	1
Streptokokken	8
Streptococcus haemolyticus	6
Streptococcus mucosus	2
Pyocyaneus	1
zu übertragen:	29

Art der Keime:	Anzahl der Fälle:
Uebertrag:	29
Staphylo- und Streptokokken	2
Pyocyaneus und Pneumococcus	1
Bact. acidi lactici	2
	34 Fälle

Aus der Zusammenstellung geht hervor, daß es einen spezifischen Erreger für die Agr. nicht geben kann. Nach Brogsitter haben „Infektionen mit krankmachenden Keimen der verschiedensten Art somit das Gemeinsame, daß sie unter derzeit noch unbekannten Umständen als „Agranulozytosen" verlaufen". Auch andere Schädigungen, seien sie exogener Natur oder im intermediären Stoffwechsel entstanden, können die gleiche schädliche Wirkung auf das Blut und deren Bildungsstätten ausüben. Hier liegen Parallelen vor, in den bekannten Untersuchungen Heineckes, der die zerstörende Kraft der Roentgenstrahlen auf die Lymphozyten der Milz und die Lymphdrüsen bemerken konnte. Selling beobachtete den völligen Untergang des Markparenchyms bei Benzolvergiftung, wobei die Zusammensetzung des strömenden Blutes sich veränderte.

Differentialdiagnose:

Im ersten Stadium der Erkrankung sind es die lokalen Veränderungen an den Tonsillen, die zu differentialdiagnostischen Erwägungen Anlaß geben können. Diphtherie, septische Angina und Monozytenangina kämen da in Frage. Sehr oft werden Agr.-Kranke unter Di-Verdacht in die Klinik eingewiesen. Die bakteriologische Untersuchung und das Blutbild weisen hier der Diagnose auf den rechten Weg. Die Monozytenangina ist eine anginöse Erkrankung, mit Di-ähnlichen Belägen und lokaler wie

allgemeiner Drüsenerkrankung. Häufig finden sich Leber- und Milzvergrößerung. Die Prognose ist gut. Die Blutuntersuchung ergibt normale oder erhöhte Leukozytenwerte. Vor allem ist eine enorme Vermehrung der Monozyten im Blut bis 70% charakteristisch. Die Differentialdiagnose gegenüber Agr. läßt sich jedoch stellen. Wohl kommt eine Vermehrung der Monozyten auch bei Agr. vor, aber nie in so hohen Werten. Außerdem besteht bei Agr. die charakteristische Leukopenie. Wichtig ist die Abtrennung der Agr. von den eigentlichen Blutkrankheiten: In erster Linie kämen da die aleukämischen Formen der akuten Leukämie in Frage: Das Abweichende gegenüber der Agr. besteht neben vorhandenen Zeichen von haemorrhagischer Diathese in dem Auftreten von pathologischen Leukozytenformen (Myelo- u. Lymphoblasten) und einer zunehmenden Anämie, die bei typischer Agr. zu fehlen pflegt. Ferner zeigt die Untersuchung in Knochenmark, Leber, Milz und Lymphdrüsen lymphoidzellige Wucherungen. Deswegen konnte auch Zadeks Fall nicht anerkannt werden, da die Milz eine myeloische Metaplasie aufwies, die sich durch positive Oxydasereaktion kundtat. Außerdem bestand Anämie und haemorrhagische Diathese. Nach C. Sternberg ist die akute Leukämie nichts anderes, als eine ungewöhnliche Reaktion der Blutbildungsstätten auf eine septische Infektion. Daher ist nach ihm die Bezeichnung „akute Leukämie“ zu streichen und durch den Terminus „Sepsis mit leukämischer Blutreaktion“ zu ersetzen. Auch nach Paltauf, Jagic, Ewald u. a. ist die akute Leukämie nur „eine spezielle Art von Sepsis“. Demgegenüber tritt Decastello mit aller Entschiedenheit dafür ein, daß die akute Leuämie ihren Platz als besondere Erkrankung der

blutbildenden Organe zu behaupten habe. J. Weiß sucht durch seine Beobachtungen einer „familiären“ Leukämie den Beweis zu erbringen, daß außer infektiösen Ursachen auch die Konstitution bei der Genese der Leukämie eine wichtige Rolle spielt. In seiner Beobachtung erkrankten nämlich in einer Familie 2 Brüder und eine Schwester an typischer lymphatischer Leukämie mit deutlich chronischem Verlauf. Später erkrankte ein Sohn und die Schwester der Letztgenannten ebenfalls an einer rapid verlaufenden akuten Leukämie. Auch A. Herz weist auf die eventuelle Bedeutung familiärer konstitutioneller Momente bei der Leukämiegenese hin. Differentialdiagnostisch wird bei der aleukämischen Myelose das Blutbild meistens Aufschluß geben, denn es kommen hier im Blut unreife Zellen der myeloischen Reihe vor, die bei der Agr. nie beobachtet wurden.

Schließlich kommen noch 3 Krankheiten differentialdiagnostisch in Frage, deren Abgrenzung gegenüber der Agr. in einzelnen Fällen nicht immer möglich ist. In diesen Grenzfällen können die Symptome der einzelnen Krankheiten fließend ineinander übergehen. Es sind das die lymphatische Reaktion bei Anginen, die Franksche Aleukie und die Sepsis mit Leukopenie.

Lymphatische Reaktion bei Angina: Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch starke Halsschmerzen, gewöhnlich flächenhafte Beläge an beiden Tonsilien, hohe Temperatur, Milztumor und allgemeine Drüsenschwellungen. Das Blutbild weist nur einige % Granulozyten, alles übrige Lymphozyten auf, wie bei der Agr. Auffallend ist nach Zikowsky schon auf den ersten Blick die reichliche Anzahl der Lymphozyten, „sodaß man schon aus dem Blutabstrich die hohe Gesamtzahl der weißen

Blutkörperchen herauslesen kann. „Beachtenswert ist, daß bei lymphatischer Reaktion ein beträchtlicher Teil der Lymphozyten in die Gruppe der großen und Riesenlymphozyten gehört, während bei der Agr. fast immer nur kleine Lymphozyten gefunden werden. Nach H. Lenhartz bedeutet die lymphatische Reaktion eine besondere Äußerung des lymphatischen Apparates auf einen spezifischen Reiz, der wahrscheinlich in einer besonderen Infektion zu suchen ist. Übrigens stellt nach Hopmann, Stepp und Wendt, u. a. die Angina nur eine sekundäre Komplikation der lymphatischen Reaktion dar. Diese ist nur gegeben bei absoluter Vermehrung der Lymphozyten; bei Agr. sind die Lymphozyten absolut vermindert.

Die Frank'sche Aleukie: („Aleukia haemorrhagica" oder „Panmyelophtise") ist in ihren Symptomen der Agr. am nächsten verwandt. Ihre Besonderheit besteht in dem Auftreten von haemorrhagischer Diathese, verbunden mit einer verminderten Thrombozytenzahl und ist durch eine Anämia gravis ausgezeichnet. Sie ruft anämische hochgradige leukopenische u. thrombopenische Blutveränderungen hervor. Uns interessieren vor allem auch die leukopenischen. Die Differentialdiagnose zwischen Agr. und der Frank'schen Aleukie kann durch eine genaue Aufnahme des Blutstatus gestellt werden, zumal die spärlichen Organsymptome (besonders die Angina) sehr ähnlich sein können.

Rotes Blutbild: Agr. zeigt einen normalen Hb- und Erythrozytenwert. Bei protrahiertem Verlauf kann es zur sekundärer Anämie kommen, die niemals hohe Grade erreicht. Frank'sche Aleukie zeigt stets schwere zunehmende Anämie von aplastischem Typ. Färbeindex ist nicht kleiner als 1,

gelegentlich nicht unerheblich größer als 1 (Stern und Hartmanns Fall). Die Erythrozyten sind nicht vergrößert, aber hyperchrom. Ihre Dellenbildung ist verschwunden. Niemals finden sich Regenerationsformen im Gegensatz zur Perniziosa.

Die Veränderungen des weißen Blutbildes sind bei der Agr. das Kardinalsymptom. Ein hochgradiger Mangel an Granulozyten kommt auch bei der leukopenischen Form der Frank'schen Aleukie vor. Die gleichzeitig bestehende hochgradige Anämie und Thrombopenie läßt jedoch eine Unterscheidung zu. Schließlich hätten wir noch das Verhalten der Blutplättchen zu prüfen. Die Agr. zeigt niemals eine Verminderung der Blutplättchen, dagegen haben die Frank'sche Aleukie und der Morbus Werlhofii Thrombopenie gemeinsam, so daß auf Grund der Plättchenzählung allein eine Unterscheidung nicht möglich wäre. Nach Frank und Schmincke stellt die Schädigung der Knochenmarksriesenzellen einen wesentlichen Faktor für das Zustandekommen der essentiellen Thrombopenie dar. Die chronische Benzolvergiftung bietet ein ähnliches Bild wie die Aleukie. Sie bewirkt eine Schädigung sämtlicher Blutelemente, während Selling durch Benzolvergiftung einen isolierten Schwund nur der Leukozyten hervorrief. Nach Hueber besteht hier anscheinend der Unterschied zwischen einer akuten und chronischen Benzolvergiftung. Die genaue Anamnese gibt hier die differentialdiagnostische Richtschnur.

Weiter können gelegentlich Sepsisfälle unter Agr.-ähnlichem Blutbild verlaufen. Aus einer Zusammenstellung nach Feer läßt sich entnehmen, daß bei den verschiedenen infektiös-toxischen Erkrankungen die Zahl der Granulozyten große

Schwankungen erkennen läßt; es kommen Fälle mit weitgehender Reduktion der Zahlen der Granulozyten vor. Der Autor veröffentlicht selbst einen Fall mit stärkster Verminderung der Leukozytenzahl. Differentialdiagnostisch muß so bei der Sepsis Wert auf die Veränderungen der Blutplättchen, die Veränderungen des roten Blutbildes im Sinne einer Anämie mit pathologischen Zellformen gelegt werden (v. Domarus). Zur Zeit von Grippe-Epidemien wurden öfter Fälle von nekrotisierenden Prozessen in Mund- und Rachengegend bei Influenza beobachtet. Versé und M. Meyer sahen in 6 Wochen unter 20 Fällen 5 derartige Veränderungen. Tonsillen, Pharynx und Larynx zeigten bei der Sektion gelbgraue Nekrosen. Im übrigen resultierte der für Grippe charakteristische Befund. Dem gegenüber fehlte bei der Agr. ein epidemiologischer Zusammenhang, auch finden sich keine Symptome von Influenza. Außer der oben erwähnten chronischen Benzolvergiftung kann auch die Arsenvergiftung eine rasche Leukozytenverminderung; Thrombopenie, Anämie und haemorrhagische Diathese, bewirken. Eine derartige Schädigung des Blutbildes, das eine chronische myeloische Leukämie terminal in eine Leukopenie mit Granulozytenschwund umwandelte, beobachtete Decastello bei einer langdauernden Röntgentherapie. Sie führte zu gangränöser Geschwürsbildung an einer Tonsille, haemorrhagischer Diathese, zunehmender Anämie und Kachexie. Schließlich sei noch ein Fall erwähnt, den Jaffé beobachtete. Hier handelte es sich um ein agranulozytäres Krankheitsbild nach Lymphogranulomatose. Dieser Fall betraf eine 36 Jahre alte Frau, die das Bild einer Agr. mit Nekrosen bot. Die Sektion zeigte lymphogranulomatöse Herde in Milz und Nebennieren. Blutbild, Knochenmark und Oxydasereaktion entsprachen den Anforderungen der Agr. Man kann

hier als den aetiologischen Faktor für die Blutveränderungen die toxische Beeinflussung des Knochenmarks annehmen, die bei der Lymphogranulomatose, wie bei anderen Infektionskrankheiten — denn auch die Lymphogranulomatose ist als ein infektiös toxischer Prozeß anzusehen — wirksam wird.

Über die

Aetiologie und Pathogenese

der Agr. ist in der Literatur viel geschrieben worden. Die verschiedensten Ansichten und Behauptungen wurden aufgestellt, ohne daß es bisher einem Autor gelungen wäre, für seine Behauptungen den Beweis zu erbringen. Folgende Ursachen für das Zustandekommen der Agr. wurden angeführt:

1. die Agr. ist eine konstitutionelle,
2. eine endokrine Erkrankung,
3. die Agr. sei die Folge einer spezifischen Infektion und schließlich
4. eine besondere Reaktion auf eine septische Allgemeininfektion.

Türk veröffentlichte 1906 einen Fall von „Sepsis bei Verkümmerung des Granulozytenapparates", als dessen Ursache er eine angeborene Hypoplasie des Granulozytenapparates annahm, weil der Patient bei einer Infektion nicht in gewöhnlicher Weise mit einer Leukozytose, sondern mit Granulozytenschwund reagierte. Spätere Beobachtungen von Lauter, Ehrmann und Preuß u. a. sprechen gegen diese Auffassung. Nach Stockinger ist die Grundlage für das Zustandekommen des Schulz'schen Symptomkomplexes eine anormale oder vorübergehend von der Norm abweichende Konstitution. An eine Konstitutionsänderung im Sinne der Anaphylaxie bezw. Allergie denkt

Nipperdey auf Grund folgender Beobachtung: ein 38jähriger Mann, der häufig an Anginen litt, erkrankte nach einer Angina an einem septischen Infekt mit multiplen Metastasen ohne Leukopenie. 5 Jahre später erkrankte er nach Angina an Agr. Diese Tatsache führt Nipperdey auf die Überempfindlichkeit des Organismus zurück. Er beruft sich dabei auf die Untersuchungen Schillings, der experimentell Agr.-ähnliche Bilder bei anaphylaktischen Tieren beobachtete. Zahlreiche Fälle der Agr.-Literatur weisen in ihrer Vorgeschichte auf wiederholte Anginen, Gelenkrheumatismus, Endocarditis, Erysipel oder unklare Fieberzustände hin. Sie dürften nach Nipperdey die Vorläufer sein für den Infekt, der die Allergie auslöst. Hierzu gehört seiner Ansicht nach auch die fokale Infektion, wobei Tonsillen und Zahngranulome als allergene Herde in Frage kommen.

Der Hauptvertreter der endokrinen Aetiologie ist Friedemann. Wie schon erwähnt, tritt Agr. im Verhältnis 4 : 1 mehr bei Frauen als Männern auf. Daraus schließt Friedemann, daß die überwiegende Beteiligung des weiblichen Geschlechts, die sonst schwer zu verstehen sei, auf endokrine Vorgänge hinweisen. Die Klinik der Agr. spricht nicht gegen eine endokrine Bedingtheit. Hohes Fieber und septisches Krankheitsbild sei bei Blutkrankheiten nichts Ungewöhnliches, man brauche nur an die akute Leukämie und die Frank'sche Aleukie zu denken. Gegen die infektiöse Genese spräche der wirksame Einfluß der Röntgentherapie. Denn es sei nicht wahrscheinlich, daß die Erreger durch die Strahlentherapie unschädlich gemacht würden. Schließlich könne man auf Grund der bakteriologischen Untersuchungsbefunde eine Sepsis ausschließen insofern, als man nur von einer Sepsis

sprechen könne, wenn man einen bekannten Erreger nachgewiesen habe. Von 26 Fällen, die bei Lebzeiten gründlich untersucht wurden, fand Friedemann nur in 6 Fällen einen positiven bakteriologischen Blutbefund. Es könne schließlich zwar noch ein unbekanntes Virus in Frage kommen, doch eben dagegen sprächen die Heilerfolge durch Röntgentherapie. Dazu läßt sich sagen, daß die Möglichkeit einer infektiösen Genese bei Leukämie wie bei der Frank'schen Aleukie zumindest ebenfalls in stärkste Erwägung gezogen werden muß. Lütke konnte im Tierversuch in 4 Fällen leukämie-artige Bilder hervorrufen, indem er zunächst die Haematopoese durch Pyrodinininjektionen schädigte und dann die blutbildenden Organe durch Strepto- und Staphylokokken infizierte. Was die Frank'sche Aleukie betrifft, so zeigt sie so nahe Beziehungen zur Sepsis, so daß nach Hueber bestimmt mit einer infektiösen Ursache zu rechnen ist, zumal in den allermeisten Fällen der bakteriologische Befund positiv ausfällt. Betreffs der Erfolge der Röntgentherapie läßt viel darauf hinweisen, daß Erfolge der Bestrahlungen bei der Lymphogranulomatose ebenfalls bekannt sind. Für die Lymphogranulomatose nimmt man gerade ebenfalls eine infektiöse Genese an.

Nach Schulz wird die Agr. durch die infektiös-toxische Wirkung eines spezifischen Virus hervorgerufen oder durch die Variante eines bekannten Erregers, der eine besondere Affinität zum Knochenmark besitzt. Als Stütze dieser Theorie ließen sich Versuche von Lovett anführen, der Kulturen des Bazillus pyocyaneus aus dem Halse und der Vagina einer an Agr. erkrankten Patienten züchtete und diese mehreren Meerschweinchen injizierte. Dies hatte zur Folge, daß im Blute dieser Tiere im Verlaufe von Stunden bezw. Tagen Leuko- bezw. Neu-

tropenie auftrat. Weiterhin wurde durch Injektion einer Bouillonkultur bei Meerschweinchen ein Peritonealexsudat erzeugt, wobei es zu einem Leukozytensturz kam. Schultz und Jakobowitz injizierten Kaninchen Blut von Agr.-Kranken, ohne dabei jedoch ein besonderes Krankheitsbild hervorzurufen. Ebenfalls wurden Mund- und Rachensekret von Kranken auf die gleichen Organe bei Meerschweinchen, jedoch ohne Erfolg, übertragen. Die Annahme einer spezifischen Genese der Agr. ist, wie man sieht, nicht stark gestützt.

Die Anschauung, daß es sich bei der Agr. um eine Blutveränderung als Reaktionstyp bei septischen Prozessen im Allgemeinen handelt, wird von den meisten Autoren vertreten. (Brogsitter, Dahlén und Wahlgren, Chiari und Redlich, David, Ehrmann und Preuß, Hueber, Lasch, Lauter, Lehnhartz, Lindbom, Jagic und Spengler, Schottmüller, Sternberg, V. Weiß, J. Weiß, Zadek, Zetterquvist, Zikowsky u. a. Der negative Ausfall einer Blutkultur spricht nicht gegen die Annahme einer Allgemeininfektion. So beobachtete Brogsitter einen Fall von Endocarditis, bei dem 9 Blutkulturen steril blieben und trotzdem zeigte die Sektion blumenkohlartig veränderte Herzklappen. Lehnhartz berichtet über 15 Fälle von akut und chronisch verlaufender Endocarditis, die bis zu 15 negative Blutaussaaten ergaben. Löwenhart zeigte, daß bis zu 15 Blutkulturen notwendig waren, ehe ein positiver Blutbefund zu erhalten war. Im gleichen Sinne berichten noch viele andere Autoren, so Curshmann, Jungmann, Geßler, Morawitz, Lempe, Schottmüller. Kein Wunder also, daß bei der Agr., deren Krankheitsdauer in mehr als der Hälfte aller Fälle nur 7 Tage dauerte, viele

Fälle keinen positiven Blutbefund zeigten. Man war auch wiederholt in der Lage, Bakterien aus der Milz an Agr. Gestorbener zu züchten. Nach Hueber wiesen in der Hälfte der Fälle, in denen bakteriolologisch keine Allgemeininfektion nachgewiesen werden konnten, die klinisch- und pathologisch-anatomischen Befunde auf das Bestehen einer Allgemeininfektion hin. Mehrere Autoren glauben, daß die Infektionserreger, die bei der Blutkultur und in Leichenorganen gefunden werden, nur sekundär am Krankheitsgeschehen beteiligt seien. Infolge der Wehrlosigkeit des Organismus, der die Folge der Leukopenie sei, sollen erst die Erreger von den nekrotischen Stellen aus in den Körper eindringen. Wenn dem so wäre, sollte man doch annehmen, daß man in viel zahlreicheren Fällen einen positiven Ausfall zumindestens der Leichenblutkulturen sehen müßte, denn Eintrittspforten für Erreger sind in allen Fällen durch die nekrotischen Stellen gegeben. Auf die Wichtigkeit der anamnestischen Angaben wurde schon oben hingewiesen. Sie geben die wichtigsten Hinweise auf eine allgemein-infektiöse Ursache der Erkrankung. Hueber stellte 31 Anamnesen zusammen, die „mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Infektionskrankheit schließen lassen." Einen positiven Blutbefund mit einer entsprechenden Anamnese konnte z. B. auch Zikowsky erheben. Eine überstandene Krankheit, die schon längere Zeit vor dem Auftreten der Agr. zurückliegt, kann durchaus die Ursache einer Allgemeininfektion sein, denn bekanntlich können sich Bakterien lange Zeit in dem Gewebe, auch in den blutbildenden Organen aufhalten, ohne Krankheitserscheinungen zu machen. Eine Erkältung oder eine andere Schädigung des Organismus läßt dann eine Allgemeininfektion aufflackern, die zum Bilde der Agr. führen kann. Es

mag zugegeben werden, daß es infolge des schweren Allgemeinzustandes oft schwer, manchmal sogar unmöglich ist, eine genaue Aufnahme der Anamnese zu erheben. In vielen Fällen besteht schon seit länger ein unbestimmtes Krankheitsgefühl, das gleichzeitig von Fieber begleitet war, ein sicheres Anzeichen für eine schon bestehende Infektionskrankheit. Inwieweit die pathologischen Veränderungen für eine infektiöse Aetiologie sprechen, mag noch einmal kurz zusammengefaßt werden. Im Blutbild deuten die Vermehrung der Mono- und Megakaryozyten, die Anämie, die in manchen Fällen mikroskopisch nachgewiesene Störung der Erythropoese, schließlich die leichte Vermehrung der Endothelzellen auf eine derartige Aetiologie hin. Hueber wies in 28 Fällen einen septischen Milztumor nach, in denen der bakteriologische Blutbefund negativ war. Ferner sprechen für eine Infektion Endocarditiden, toxische Leber- und Nierenschädigungen, weiterhin innere Blutungen, die auf toxische Gefäßschädigungen zurückzuführen sind. Wichtig ist auch der häufige Befund eines roten Knochenmarks in den langen Röhrenknochen.

Als therapeutische Maßnahmen kommen verschiedene in Betracht, zunächst die der Röntgenreizbestrahlung. Erfolgreich wurde die Reizbestrahlung zum ersten Male von Friedemann angewandt. Vor Einführung der Bestrahlung berichtet Friedemann, daß von 24 Fällen nur 2 zur Heilung gelangten. Dezember 1927 veröffentlichte er einen Bericht über 10 Agr.-Fälle, von denen er 6 mit Röntgenstrahlen heilen konnte. 4 Fälle waren trotz Bestrahlung zu Grunde gegangen, 3 davon innerhalb von 24 Stunden. In der Folgezeit wandten, den Literaturangaben nach zu urteilen, nur wenige diese Therapie an, obwohl ihr Erfolg auffallen mußte.

Fuld stellte 25 Fälle zusammen, von denen 13, also die Hälfte, geheilt wurden. Über die Erfolge der Röntgentherapie berichten weiter Starlinger in einem Fall, sodann Zikowsky in einem Falle. In seiner letzten Arbeit erwähnt Zikowsky, daß er in 9 von 14 Fällen Röntgenbestrahlung des Knochensystems anwandte und nur in einem Falle Erfolg hatte. Reye ließ seit den Mitteilungen Friedemanns alle Fälle bestrahlen, ohne den geringsten Erfolg zu sehen. Ebenso berichten über eine erfolglose Röntgenreizbestrahlung W. Schultz und Kaznelson. Auch B. Kommerell äußert sich über den therapeutischen Wert „sehr zurückhaltend". Nach Friedemann dürfte die Dosierung der Bestrahlung eine besondere Wichtigkeit für die Wirksamkeit der Strahlentherapie besitzen. Die Bestrahlungen wurden ausgeführt mit 1/20 HED mit Aluminium und Kupferfilterung. Die Wirkung der Bestrahlung trat bei den einzelnen Kranken nicht einheitlich bei einer bestimmten Anzahl von Bestrahlungen ein. Friedemann glaubt, daß für die Erzielung eines therapeutischen Erfolges eine gewisse Gesamtmenge an Strahlenenergie notwendig sei.

Mehrfach wurde auch die Bluttransfusion angewandt. O. Hoche will den ersten Fall von Agr. therapeutisch durch Bluttransfusionen in Verbindung mit interner Therapie geheilt haben. Daß die Bluttransfusion wirklich eine entscheidende Rolle spielt, wird von Schultz bestritten. Von Bantz und Pfab wird nach O. Hoche ebenfalls die Bluttransfusion empfohlen, desgleichen von Paschkis; einen Erfolg erzielte auch Zikowsky in einem Falle. Hier war die Bluttransfusion mit Streptokokkenheilserum und Neosalvarsanbehandlung kombiniert. Über Mißerfolge berichten Kaznelson,

Pfab, neuerdings Zikowsky in einem Falle, E. Reye und Léon, doch nimmt Reye an, daß die Bluttransfusion noch am ehesten Erfolg habe. Fuld stellte aus der Literatur 10 Fälle zusammen, die trotz Bluttransfusion zum Exitus kamen. Flandin sah bei einem mit haemorrhagischer Diathese verbundenen Fall vorübergehenden Erfolg. Diese Angabe „vorübergehender Erfolg" ist nicht uninteressant, denn Paroulek konnte durch wiederholte Bluttransfusion eine agr.-myeloblastische Septikämie zur Heilung bringen. Die geheilten Fälle von mehrfacher Bluttransfusion ermutigen, diese Bluttransfusionstherapie anzuwenden.

Einen nicht uninteressanten therapeutischen Vorschlag bringt N. Jagic, der Leberdiät empfiehlt mit der Begründung, daß es sich hierbei „sicher auch um einen Knochenmarksreiz handelt, denn die Leukozyten steigen auch an". Die Leberdiät sei außer bei perniziöser Anämie auch noch indiziert bei sekundären Anämien, bei Chlorose und „bei den septischen Schädigungen des Knochenmarks, so z. B. bei der Agr." Dieser Vorschlag scheint in Vergessenheit geraten zu sein, denn ich finde sonst keine Bemerkungen hierüber. Nur Leuchtenberger wandte einmal „Hepatrat zur Beeinflussung des Knochenmarks an", was aber an starker Brechneigung scheiterte. Polyvalentes Streptokokkenheilserum gebrauchte Zikowsky. Er hatte in zwei Fällen Erfolg damit. Zugleich kombinierte er diese Therapie mit Bluttransfusionen.

Einen eigenen Weg in der Therapie der Agr. beschritt Stockinger, der auf Grund der Arbeiten von Frey, Dazzi, Zadek, Köhler u. a. Adrenalin und Thyroxininjektionen therapeutisch anwandte. Auf die Adrenalinjektionen erfolgte eine

erhebliche Erhöhung der Leukozytenzahl. Stockinger glaubt, daß die hinzukommenden Zellen den ortsansässigen Gewebezellen entstammen und von dort aus in den Kreislauf gelangten. Diese Zellen gaben keine Oxydasereaktion, doch helfen sie nach Ansicht des Autors als Ersatz der Polynucleären mit im Abwehrkampf des Organismus. Daneben wurden Bluttransfusionen und Bestrahlungen der Lymphknoten angewandt; es bleibt ungewiß, wem von den drei Mitteln der Haupterfolg an der Heilung zuzuschreiben ist. Auch Paschkis und Dimmel beobachteten einen Fall, bei dem das Adrenalin die schwer daliegende Leukopoese günstig zu beeinflussen schien. Alle sonst in der Therapie septischer Erkrankungsprozesse gebräuchlichen Maßnahmen wurden jeweils in wechselndem Maße mit herangezogen. Es erübrigt sich, sie im Einzelnen anzuführen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach den bisherigen Erfahrungen die Röntgenreiztherapie und die kombinierte Anwendung von antiseptischen Mitteln mit Bluttransfusion die besten Heilerfolge aufweisen. Auch die Wirkung der Leberdiät kommt in Frage.

Zum Schluß lasse ich die von mir beobachteten Fälle folgen:

1. Fall:

Krankengeschichte: ich verdanke sie auch die im 2. Fall der Güte des damaligen Vorstands der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg, Geheimrat von Krehl.

S. G. 24 Jahre alt, verheiratete Sortiererin aus K. Patientin wurde vom praktischen Arzt am 27. 4. 30 in das Akademische Krankenhaus in Heidelberg eingeliefert.

Klinische Diagnose: Agr.

Familienanamnese: Eltern und eine Schwester gesund. Ehemann gesund. Keine Kinder. Keine Fehlgeburt.

Eigene Anamnese: Als Kind Masern. Sonst gesund. Manchmal Anginen, häufig heftige Kopfschmerzen. Menarche mit 12 Jahren, Periode o. B.

Jetzige Krankheit: War vom 3.—12. April wegen geschwollener Mandeln und Fieber zu Hause. Heilung bei Bettruhe, Halswickeln und Tabletten. Arbeitete dann wieder vom 14.—17. April. Am 17. April morgens Frieren und wieder Halsschmerzen, legte sich zu Bett. Holte am 19. 4. den Arzt, der Tabletten, flüssige Arznei und Halswickel verordnete. Trotzdem verschlimmerten sich die Schluckbeschwerden. Die Nase verstopfte sich, sodaß Patientin nur schlecht atmen konnte. Hatte bis 41 Grad Fieber. Am 24. April erbrach Patientin Blut, Eiter und braunweiße Fetzen, verspürte damals Erleichterung im Hals. Da keine wesentliche Besserung im Gesamtbefinden eintritt, kommt Patientin in die Klinik. Pat. phantasierte häufig, bekam angeblich auch Di-Heilserum. Schlaf, Appetit: sehr schlecht. Stuhlgang: ziemlich regelmäßig. Miktion: mußte öfter urinieren. Letzte Periode vor 3 Wochen. Kein Ausfluß, Infektion Veneris neg. Nach Angabe des praktischen Arztes bekam Pat. 4 Tage vor der Einlieferung 3000 Einheiten Di-Serum Hoechst (Pferdeserum), 3 Tage zuvor war ein peritonsillärer Abzeß spontan aufgegangen. Pat. sollte schon damals ins Krankenhaus, war aber zu schwach. Anfangs auch Nasenbeläge, erhielt draußen 3 mal täglich eine halbe Tablette Verodigen.

Befund: Mittelgroße, sehr gut genährte Frau. Haut, Schleimhäute blaß. Keine Oedeme und Exan-

theme. Kein Ikterus. Keine Cyanose. Dyspnoische, in- und expiratorische Mundatmung. Starker, süßlicher Foetor. Hohes Fieber. Schwerer Allgemeinzustand. Psychisch ist Pat. vollkommen klar.

Kopf: o. B. Keine Nackenstarre. Augen: Pupillen rund, r. = l., reagieren auf L. und C. Kein Nystagmus, Bulbi frei beweglich. Ohren: äußerlich o. B., rechts Schwerhörigkeit. Nase: Nasenspitze geschwollen und gerötet. Beide Nasengänge mit grauweißen Belägen und blutigen Borken verlegt. Mund: Rachen gerötet, geschwollen. Tonsillen groß, zerklüftet und ulceriert. Große, schmierige, graue und braun-schwarze Beläge auf den Tonsillen und Rachenhinterwand; ebenso an der rechten Zungenspitze, Unterkiefer und Wangenschleimhaut. Zunge: Feucht, belegt. Gebiß gut, Mundboden frei. Hals: Submentale Gegend blaurot verfärbt und bretthart infiltriert. Halsdrüsen stark geschwollen, hart, druckempfindlich. Thorax: o. B. Lungengrenzen: rechts 5. Rippe, beiderseits regelrecht verdichtet. Keine Klopfschalldifferenzen. Atemgeräusche vesikulär. Diffuses Brummen und Giemen. Herz: Grenzen 2,5 : 10 cm. Töne unrein, keine Akzentuation. Aktion stark beschleunigt, regelmäßig. Puls frequent, wenig kräftig. Blutdruck 95/40. Abdomen: weiche, dicke Bauchdecken. Keine Resistenz, keine Druckempfindlichkeit. Leber: o. B. Milz: nicht sicher fühlbar. Rücken, Extremitäten, Nervensystem: o. B. Haemoglobin: 70—75 %. Leukozyten: 800, 85 % Lymphozyten, 1 % Monozyten, 14 % Plasma-Zellen.

28. April 30: Harnsediment: zahlreiche granulierte Zylinder. Viele Leukozyten, weniger Erythrozyten.

28./29. April: Nachts schweres Nasenbluten.

29. April: Zunehmende Verschlechterung und weitere Ausdehnung der gangränösen Veränderungen in Rachen und Mund.

29. April: Abends Benommenheit. Weitere Verschlechterung.

30. April: Blaurote Verfärbung der Haut, mehr am Kinn. Infiltration des Mundbodens. Ganz schlechter Puls. 4,10 Uhr Exitus.

Klinische Diagnose: Agr.

Anatomische Diagnose: ausgedehnte Geschwürsbildungen im Bereich der Gaumenmandeln, Gegend des Zungengrundes und des weichen Gaumens. Haemorrhagien in der Magen- und Uterusschleimhaut. Geschwürsbildungen im Dünn- und Dickdarm. Starke haemolytische Imbibition im Endocard und in der Aortenintima.

Sektion: ursprünglich verweigert, wenig Zeit, daher kein Gewicht und Körperlänge. Befund: Mittelgroßer, weiblicher Körper in gutem Ernährungszustande. Blasse Haut. Sichtbare Schleimhäute blaß. Totenflecke an den abhängigen Partien. Reichlich entwickeltes Fettgewebe an Brust und Bauch. Muskulator blaß, bräunlich, weich, brüchig. Lage der Brust- und Baucheingeweide gehörig. Zwerchfellstand beiderseits vierter Interkostalraum. Beide Lungen frei im Brustfellraum beweglich. Keine eitrigen Infiltrate im Bereich des Mundbodens. Die Venen in der Lichtung frei. Man sieht in der Mundhöhle, in der Gegend beider Tonsillen, am weichen Gaumen und am Zungengrunde flächenhaft zur Entwiklung gekommene Geschwürsbildungen mit schwarzbraun verfärbtem Grund und Rand. Das Gewebe des Kehleingangs ist oedematös. Schilddrüse: klein. Herz: mit weiten Höhlen. Fäulnisimbibition des Endocards. Aortenintima blank. Lungen:

allseitig lufthaltig. Die Unterlappen von vermehrter Blutfülle, oedematös. Speiseröhre: ohne Besonderheit. Milz: etwas groß, Kapsel leicht gespannt. Pulpa bräunlich, ohne Zeichnung. Pankreas: in der Größe gehörig, o. B. Im Magen: Flüssigkeit und geronnenes Blut, insgesamt ungefähr 100 cm^3. Kein Substanzverlust an der Magenschleimhaut nachweisbar, sie ist nur durchblutet. Duodenum und Dünndarm: o. B. bis auf das unterste Ileum. Hier finden sich einige linsengroße Substanzverluste mit kammartig erhabenem Rand. Der Grund der Geschwüre ist zum Teil durchblutet. Geschwüre von derselben Größe und Beschaffenheit an der Bauhini'schen Klappe, im Dickdarm, im aufsteigenden und queren Teil, dann wieder im unteren S-förmigen und Mastdarm. Die Geschwüre stehen hier z. T. dichter, teilweise sind sie frisch gelblich, schorfig belegt, teilweise ist der Grund gereinigt. An den Mesenterialdrüsen nichts Besonderes. Ovarien: o. B. In der Uterushöhle Blut, Schleimhaut durchblutet. Kein gelber Körper im Ovar. Nebennieren: Zystisch zentral. Nieren: groß, Kapsel löst sich leicht, weiches Gewebe von gelblicher Farbe. Nierenbecken: o. B. Leber: groß, gelblich, mit Gasblasen durchsetzt. Bei Herausnahme des Hirns zeigt sich im Bereich der harten Hirnhaut nichts Besonderes. Auch die weichen Hirnhäute o. B. Hirnoberfläche leicht abgeplattet. Sektion des Hirnes nach Anhärtung in Formol: Kleinhirn, Brücke, Medulla oblong. o. B. Ventrikel o. B. Nirgends Blutungen, auch im Großhirn nicht, festzustellen. Die Mesenterialdrüsen nicht vergrößert, weich. Mikroskopische Untersuchung: 1) Milz: Pulpa nicht zellig hyperplastisch; keine myeloischen Herde, keine Haemosiderose. An den Sinus nichts Besonderes. 2) Knochenmark

(rechtes Femurmark): Keine Granulozyten, nur Myeloblasten. An den roten Blutzellen nichts Besonderes. Knochenmarksriesenzellen o. B. Im Abstrich (Sternalmark) waren ebenfalls keine granulierten Elemente feststellbar. 3) Leber: geringgradige Verfettung der Leberzellen. Geringe Infiltration des Gewebes der Glisson'schen Kapsel. Keine Leukozyten in der Leber zu sehen, nur einkernige Rundzellen. 4) Aorta: o. B. 5) Dickdarm: Geschwüre. Nekrotische Schorfbildungen auf zelligen Infiltraten in den untersten Schichten der Mucosa und in der Submucosa. Die Infiltrate sind aus einkernigen Entzündungszellen aufgebaut, keine Leukozyten. 6) Nieren: Geringe Verfettung der Nierenepithelien, sonst nichts Besonderes. 7) Lymphdrüsen: Zellig hyperplastisches Lymphdrüsengewebe, das nur aus einkernigen Rundzellen vom Charakter der Lymphozyten besteht. Leukozytäre Elemente sind überhaupt nicht festzustellen. Man sieht die Sinusepithelien vergrößert, vielfach fein fett-bestäubt, teilweise mehrkernig; es ist dies besonders in den Randsinus der Fall, aber auch in den Marksinus zu sehen.

Bakteriologische Untersuchung:

28. 4. Nasenabstrich: Haemolytische Streptokokken } keine Di-
Rachenabstrich: Keine „ } Bazillen

30. 4. Nasen- und Rachenabstrich: Keine Di-Bazillen, keine haemolytische Streptokokken.

2. Fall:

L. V., 46 Jahre alt, verheiratete Schlossersfrau aus H.

Klinische Diagnose: Nekrotisierende Angina. Agranulozytose.

Anamnese: 12. 8. Da die Frau nicht sprechen kann, sondern nur leise einzelne Laute hervorbringt,

ist es vorerst nicht möglich, eine vollständige Vorgeschichte aufzunehmen. Von ihrem Gatten erfahren wir über den Verlauf der jetzigen Erkrankung folgendes: Am 6. 8. arbeitete die Frau noch, doch abends fing sie an zu frösteln und fühlte sich nicht wohl. Sie ging zu Bett und hatte 38,9 Temperatur. Am 7. 8. bekam sie dann Halsschmerzen mit Schluckbeschwerden und Kopfschmerzen, die Temperatur war über 39° gestiegen. Am 8. 8. war das Allgemeinbefinden noch mehr verschlechtert. Temperatur war nahe an 40°, und auf der einen Tonsille war ein ganz kleiner stecknadelkopfgroßer weißer Belag zu sehen. Puls und Allgemeinbefinden war nicht ungünstig, so daß der prakt. Arzt eine Angina lacunaris annahm. Am nächsten Tage, 9. 8., wurde der Belag größer und griff am 10. 8. auf die andere Tonsille und Uvula über. Inzwischen waren Tonsillen, Uvula und Rachenring stark gerötet und geschwollen, so daß die Atmung sehr erschwert war. Am 11. 8. wurde die Atmung fast unmöglich; der Belag war dick und nekrotisch geworden, so daß man sie zunächst in die Hals-, Nasen-, Ohrenklinik einwies. Von dort wird sie wegen Di-Verdacht hierher verlegt. Befund: Dicke Frau in gutem Kräftezustand. Sitzt aufrecht im Bett und schnappt nach Luft. Stridoröse Atmung mit Anwendung der Atemhilfsmuskulator. Cyanose der Lippen leichten Grades. Keine Oedeme, kein Exanthem. Puls frequent, weich, inaequal und bei der Aufnahme deutlich irregulär. Kopf: freibeweglich. Zunge: trocken belegt. Beide Tonsillen hochgradig geschwollen, welche sich noch mit dickem diphterischem grünlich-schmutzigem Belag, der dicht zusammenhängt, und tiefen Nekrosen beiderseits berühren. Gaumenbogen und Zäpfchen: ebenfalls schwarz-grün belegt mit beginnenden Nekrosen. Das Sprechen ist

nicht möglich, ebenso keine Nahrungsaufnahme. Flüssigkeit kommt wieder aus der Nase. Foetor ex ore. Schwellung der beiderseitigen Halsdrüsen. Struma mäßigen Grades. Lungen: kein besonderer Befund, leichte Bronchitis. Cor: nicht dilatiert, Töne leise, aber rein. Aktion irregulär. (Extrasystolen?) Puls: schlecht s. o. Abdomen weich. Milz eben fühlbar. Patellarreflex positiv. Achillesreflex nicht sicher auslösbar. Wegen Verdachts auf Di. nochmals 10tausend Einheiten Serum Spray. Herzmittel. 12. 8. vormittags 10 Uhr: Blutbild: 3800 Leukozyten, davon Jugendliche 4%, Segmentkernige 2%, Lymphozyten: Große 8%, Kleine 86%, zusammen 94%. Nachm. 4 Uhr: 2200 Lk. 7 Uhr: Röntgenbestrahlung der Füße, Unter- und Oberschenkel sowie der Tonsillen. Abstrich: Di. negativ. Abends 10 Uhr: 700 Lk. Starke motorische Unruhe. Harn: Albumen positiv. Im Sediment mehrere granulierte Zylinder. Urobilin und Urobilinogen schwach positiv. 13. 8. Nachts rasch zunehmende Verschlechterung. 10 Minuten nach 12 Uhr Exitus letalis.

Bericht des prakt. Arztes: Am 9. 8. fand sich auf derselben Mandel ein zusammenhängender weißlicher Belag von ca. 1/4 qcm Größe. Wegen Di-Verdacht 2000 Antitoxineinheiten. Serum intramuskulär. Am 10. 8. Ausdehnung des Belages auch auf die andere Tonsille, Verschlechterung von Puls (Extrasystolen?) und Allgemeinbefinden. Coffein und Digitalis innerlich. Heute, am 11. 8., Zunahme des Belages und vor allem Schwellung der Halsdrüsen, sodaß Erstickungsgefahr zu erwarten ist. Vor Abtransport zur Klinik Cardiazol intramuskulär.

Anatomische Diagnose: Ulcerös diphterische Angina palatina. Status infektiosus. Oedem

der Schleimhaut des Kehleinganges. Schwellung der Leber. Rotes Knochenmark im rechten Femur. Endometritis? Perisalpingitis und — oopheritis adhaesiva. Katarrhalische Enteritis im Dünndarm.

Gewicht: 60,9 kg. Länge: 1,56 Meter.

Befund: Kräftiger weiblicher Körper. Herz: In der Größe entsprechend. Lungen: Allseitig lufthaltig. Im Bronchialbaum wenig Sekret. Schilddrüse: Kaum vergrößert, kolloidglänzend. Drüsen neben der Luftröhre o. B. Gaumenmandeln: Geschwollen, auf ihnen, sowie auf der umgebenden Schleimhaut des weichen Gaumens gelbliche Schorfe. Das Gewebe der Gaumenmandeln ist gelblich-weiß, von mißfarbenen, älteren Gewebseinlagerungen durchsetzt. Milz: Etwas groß, weiche bräunliche Pulpa. Leber: Groß, teigig, gelblich. Nebennieren: Groß, Rinde noch vorhanden, in ihren äußeren Schichten fettreich. Nieren: Groß, Kapsel löst sich leicht. Schwellung des im allgemeinen bräunlich verfärbten Gewebes. Um die Adnexe Verwachsungsstränge. Uterus: Großbirngroß. In der Uterushöhle eitriger Schleim, Schleimhaut verdickt. Rötung der Schleimhaut des Dünndarms. Dickdarm: o. B. Im rechten Femur rotes Knochenmark.

Mikroskopischer Befund: 1. Gaumenmandel: Lymphatische Gewebe ohne Keimzentren. Krypten mit tiefen Einbuchtungen, Epithellage hier völlig und tiefgehend nekrotisch. Die Nekrose erstreckt sich noch auf die oberflächigen Lagen des Mandelgewebes. Gefäße und andere vorgebildete Elemente sind noch in schattenhaftem Umriß erkennbar. Auch das peritonsilläre Bindegewebe zeigt Nekrose mit schattenhafter Erhaltung der vorgebildeten Gewebsteile, in Sonderheit der Gefäße.

Hier finden sich auch feinkörnige Fettablagerungen. Nach der Muskulatur zu wird die Nekrose abgesetzt durch strich- und zugförmige Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen. Diese liegen in aufgequollenem, z. T. feinfädigem (fibrinösem?) Bindefettgewebe, das die Lagen der Muskulatur durchsetzt. Die lymphozytären Infiltrate reichen weit in das peritonsilläre und pharyngeale Gewebe hinein. Entfernt davon ist das Plattenepithel der Tonsille gut erhalten. Im ganzen erscheint das Mandelgewebe nicht besonders reduziert. Keimzentren sind nicht vorhanden. 2. Rachenschleimhaut: Im ganzen nekrotisch. Die vorgebildeten Elemente der Submukosa, insbesondere Gefäße, sind als gequollene Bestandteile noch gut erkennbar. In den oberflächlichen Schichten der Schleimhaut fehlt das Epithel, reichlich Kokkenhaufen sind vorhanden. Fettablagerungen sind spärlich, aber deutlich in den verquollenen Gebieten an Zellreste gebunden, in feinkörniger Form vorhanden. Nach der Schicht der Schleimdrüsen zu, die selbst im wesentlichen erhalten sind, ist die nekrotische Schleimhaut abgesetzt von Infiltraten aus Lymphozyten und großen mononucleären Zellen und ganz vereinzelten Plasmazellen. Die Muskulatur der Gegend ist in der Hauptsache frei. Stellenweise auch in der Nähe der Schleimhautdrüsen und in dem sie umhüllenden Bindegewebe finden sich die beschriebenen zelligen Infiltrate. Es fehlen polymorphkernige Leukozyten! 3. An einer anderen Stelle: ist die Nekrose noch viel breiter. Die Bakterienhaufen sind noch viel ausgesprochener und größer. Die Fettablagerungen sind deutlicher, ebenso die lymphozytären Infiltrate; diese sind z. T. an anscheinend vorgebildete Gefäßlichtungen gebunden. Hier enthalten sie auch reichlich Kerntrümmer, ohne wesentliche Wucherung

von Reticulumzellen mit Resorption derselben. Stellenweise sind Anhäufungen von Plasmazellen bis zu richtigen Granulomen ausgesprochen. 4. Kehlkopfeingang: Epithel beiderseits (Zylinder- und Plattenepithel) gut erhalten. Die bindegewebigen Lager der Schleimhaut sind stärkst gequollen, ödematös. Das Ganze ist durchsetzt von z. T. reichlicheren lympho-monozytären Infiltraten, besonders in der Nähe von Ausführungsgängen. Nekrosen sind hier nicht vorhanden. In den tieferen Gegenden des Kehlkopfes ein ähnliches Bild, aber hier kein Oedem. 5. Milz: starke Blutüberfüllung der roten Pulpa. Follikel ziemlich klein, enthalten in der Nähe der Zentralarterie ziemlich reichlich geschwollene Reticulumzellen mit feinkörniger Fettablagerung. In der roten Pulpa Erweiterung der Sinus, stellenweise deutliche Schwellung und Abstoßung der Sinusendothelien. 6. Niere: Fortgeschrittene Fäulnis. Glomeruli groß, blutarm. Haargefäßschlingen etwas gequollen. 7. Herzmuskel: Subepicardial schwielig (fibröse Atrophie der Papillarspitzen) im übrigen mäßige „braune Atrophie“. 8. Leber: leichte Fettablagerung in der Peripherie der Leberläppchen, mittelgroß tropfig, im periportalen Gewebe der Glisson'schen Kapsel Lymphozyten und Plasmazellen-Infiltrate von mäßiger Ausdehnung. Kupffer'sche Sternzellen deutlich allenthalben sichtbar, anscheinend in einem Schwellungszustand. Keine Fettablagerung. Abstriche: von der Mandelgegend zeigen grampositive feine Stäbchen, sowie grampositive dickere Stäbe, ferner grampositive Kokken, z. T. in Diploform.

3. Fall:

Ich verdanke die Krankengeschichte der Güte des Herrn Geheimrat Enderlen, Vorstand der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg.

J. F. 59 Jahre alt, klagt seit 2 Jahren über Ischias und Gelenkschmerzen. Wird wegen beabsichtigter Tracheotomie in die Klinik eingeliefert. Befund: sehr blasse Frau, zieht beim Atmen ein. Hals von außenher druckempfindlich. Tonsillen und Rachen rot. Beläge sind mit Sicherheit nicht zu sehen. Kein Abzeß am Zungengrund und Rachen. Fieber 39°. Diagnose: Verdacht auf Diphterie. Sepsis. Abstrich: keine Di-Bazillen. Haemolytische Streptokokken. Keine Tracheotomie, Exitus.

Sektionsbericht: Mittelgroßer, gutgenährter weiblicher Körper. Körperhaut blaß. Totenflecke an den abhängigen Körperpartien. Totenstarre. Keine Verletzungen. Keine Schwellungen. Die Lippen livide. Unterhautfettgewebe an Brust und Bauch von gelblicher Farbe. Durchschnittlich 1—2 mm dick. Die Muskulatur kräftig, braun-rot ohne Entartungen. Die Verfolgung der Vena jugularis interna ergibt rechts wie links nichts von Thromben. Die Lymphknoten sind neben dem Gefäß etwas groß. Nach Herausnahme der Halsorgane zeigt es sich, daß die Lymphknoten neben der linken submaxillaren Speicheldrüse vergrößert sind; auf dem Durchschnitt zeigen sie ein bräunliches Gewebe. Eiterherde finden sich nicht. Auf der Schleimhaut des Zungengrundes findet sich ein gelbliches, der Unterlage fest anhaftendes Material, das aussieht wie gelbliche schorfige Beläge. Auf der Oberfläche der im allgemeinen kleinen rechten Tonsille sieht man ebenfalls eine gelbliche, ca. großlinsengroße, wie oberflächlich verschorft aussehende Partie. Beide Tonsillen: klein, auf Durchschnitten derb, mit Pfröpfen in den Lakunen. Im linken Sinus piriformis eine Kleinfingerkuppengroße Partie, die mit einem gelblichen Schorf belegt ist. Die Schleimhaut des Kehleingangs rechts wie

links in Falten gelegt. An der Vorderwand der Epiglottis, nach der Vallecula zu, finden sich zwei Oedemblasen von annähernd Erbsengröße. Im Pharynx, auch im Oesophagus, sind die Venen ausgedehnt. Die Schleimhaut der Trachea ohne Geschwürsbildung. Schilddrüse: nicht vergrößert. Eitrige Prozesse lassen sich im Pharynx, auch in der Umgebung der Trachea und in der Umgebung des Kehlkopfes nicht feststellen. Beide Lungen: frei im Brustfellraum beweglich. Die vorderen Ränder der Lungen sind etwas gebläht. Die Organe sind allseitig lufthaltig. Die nach hinten gelegenen Teile von vermehrter Blutfülle. Am Herzbeutel nichts besonderes. Herz: groß, mit weiten Höhlen. Die Klappen des Herzens ohne entzündliche Veränderungen. Herzmuskel bräunlich, ohne Schwielen. Die Wandung der Schlagaderverzweigung ist leicht ververdickt, die Lichtung leer. Die Aorta weit, die Innenhaut mit kleinen weißlichen Erhabenheiten. Gering entwickelter thymischer Fettkörper im oberen vorderen Mittelfeld. Milz: vergrößert, Kapsel gerunzelt. Pulpa dunkelbraun-rot. Die Milzkörperchen klein-stecknadelkopfgroß zu erkennen. Pankreas: in der Größe entsprechend. Im Magen-Darm: nichts besonderes. Nebennieren: zentral erweicht, Rinde partiell entfettet. Nieren: an gehöriger Stelle, zeigen Reste embryonaler Lappung. Bindegewebige Kapsel löst sich leicht. Die Oberfläche ist glatt. Auf dem Durchschnitt sieht man eine geringe Verbreiterung der Rinde, Trübung der Rinde. Trübung der Bertinischen Scheiden. Organe des kleinen Beckens o. B. Leber: groß, der rechte Lappen ist deformiert; sein unterer Rand überragt in der Breite von 4 Querfingern den rechten Rippenbogen. Gallenblase: klein, mit bräunlicher Galle gefüllt. Leberpforte: o. B. Lebergewebe gelblich, brüchig.

Mikroskopische Untersuchung:

1. Verschorfter Schleimhautbezirk im linken Sinus piriformis: Das Oberflächenepithel fehlt entsprechend der Schorfbildung. Der Schorf reicht teilweise in die Submucosa hinein; er zeigt noch undeutlich die Gewebsstrukturen des Bindegewebes, auch der Gefäße, die stark blutgefüllt sind, wobei die Blutkörperchen zusammengesintert erscheinen. Vielfach Kernzerfall innerhalb der nekrotischen Gewebsmassen. Im Bereich der Demarkation starke entzündlich zellige Infiltration. Bemerkenswert ist, daß hier Leukozyten vollkommen fehlen; es finden sich nur einkernige Rundzellen vom Typ kleiner Lymphozyten, Plasmazellen, auch größere plasmareiche histiogene Elemente. Die Infiltrate sind flächenhaft zur Entwicklung gekommen; man sieht hier auch Bilder des Kernzerfalls. 2. Schnitte aus dem oberflächlich gelegenen, schorfig verändert aussehenden Zungengrund ergaben: ebenfalls oberflächliche Nekrose, im Bereich derer man die Gewebskonturen noch undeutlich erkennen konnte. Auch hier Bilder des Kernzerfalls. Die Demarkationszone auch hier nur durch einkernige Rundzellen, histiogene Elemente gebildet, ohne Leukozyten. An den Gaumenmandeln, am Epithel nichts Besonderes. Das lymphatische Gewebe ohne Keimzentren. Hie und da in den Krypten Nekrosen mit Kernzerfallsbildung. Im Bindegewebe um das lymphatische Gewebe, das keine Keimzentren erkennen läßt, zahlreiche Rundzellen. Keine Leukozyten, auch blutpigmentführende Histiozyten. 3. Kehlkopfschleimhaut: hochgradiges Oedem. Rundzelleninfiltrate im Schleimhautbindegewebe. 4. Milz: blutreiche Pulpa, kleine Follikel ohne Centren. In der roten Pulpa vielfach große plasmareiche Rundzellen, Myelozyten, keine Leukozyten. Reticuloendo-

thelien o. B. 5). Der Knochenmarksabstrich (Sternummark): zeigt ebenfalls die Abwesenheit von Leukozyten. Sonst ist ein abnormer Zellbefund nicht zu erheben.

Die bakteriologische Untersuchung der Milz ergab: anhämolytische Streptokokken und Pneumokokken Typus 4. Keine Diphteriebazillen.

Auf Grund des makro- wie mikroskopischen Befundes konnte so die Diagnose auf Agranulozytose gestellt werden.

Zusammenfassung:

Nach ausführlicher Besprechung der Literatur der Agranulozytose sind drei eigene, im pathologischen Institut Heidelberg zur Sektion gekommene Fälle geschildert, die, in ihrem klinischen Verlauf typisch und in ihrem Sektionsbefund charakteristisch, geeignet erscheinen, einen Beitrag zur Kenntnis der Agranulozytose zu liefern.

Zum Schluß ist es mir ein Bedürfnis, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Schmincke, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen für die Hilfe, die er mir bei der Ausführung der Arbeit in so reichem Maße zu Teil werden ließ.

Lebenslauf.

Am 15. November 1903 wurde ich, Wolfgang Dirksen, in Berlin als Sohn des Pfarrers Paul Dirksen geboren und besuchte daselbst das Humboldtgymnasium. 1916 verbrachte ich ein Schuljahr am Pädagogium in Niesky. Die nächsten Jahre bis zum Tode meines Vaters, im Jahre 1918, besuchte ich das Luisengymnasium in Berlin. 1926 bestand ich die Reifeprüfung am Viktoriagymnasium in Potsdam, wohin meine Mutter nach dem Tode meines Vaters gezogen war. Daraufhin widmete ich mich dem Studium der Medizin. Die vorklinischen Semester studierte ich in Heidelberg und legte dort im Frühjahr 1928 die ärztliche Vorprüfung ab. Von den klinischen Semestern studierte ich eins in Berlin, eins in Innsbruck, eins in Wien, die übrigen in Heidelberg. Hier habe ich im Wintersemester 1931 das medizinische Staatsexamen bestanden.

Schrifttum.

1. Askanazy, Henke-Lubarsch Bd. 1, S. 949.
2. Aubertin und Lévy, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1928, 456.
3. Baltzer, H., Virch. Arch. 262, H. 3.
4. Bantz, Münch. med. Wschr. 1925, Nr. 29.
5. — Med. Klinik 1923, Nr. 51—52.
6. A. Benat und Fr. Pfeuffer, Münch. med. Wschr. 1929, Nr. 31, S. 1283.
7. Bix, Wien. klin. Wschr. 1928, Nr. 33.
8. Blumenthal, W., Dtsch. med. Wschr. 1928, S. 1089.
9. Brogsitter, Kämmerer, Sitzb. d. Ver. Münch. Fachärzte für innere Med. vom 18. 12. 28. Münch. med. Wschr. 1929, Nr. 6.
10. — u. v. Kreß, Virch. Arch. 1930, Bd. 276, H. 3.
11. Chiari u. Redlich, Wien. klin. Wschr. 1926, Nr. 52.
12. N. Christof, Wien. klin. Wschr. 1929, S. 335.
13. Dahlén u. Wahlgren, Acta med. scand. (Stockh.) 65, H. 5—6, 1929.
14. W. David, Med. Klinik 1925, Nr. 33, S. 1229.
15. Decastello, W. Arch. f. Med., Bd. 11, H. 2, 1925.
16. v. Domarus, Klin. Wschr. 1929, Nr. 17.
17. Ehrmann u. Preuß, Klin. Wschr. 1925, Nr. 6.
18. Elkeles, Med. Klinik 1924, Nr. 46.
19. Farmakidis, The Journal of The Americ. Med. Assoc. 1929, S. 1420.

20. W. Feer, Schweiz. med. Wschr. 1926, Nr. 22.
21. Flandin, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1926, Nr. 30.
22. Frank, in Schittenhelm (s. dort).
23. O. Franke, Fol. haematolog. Bd. 40, S. 419, 1930.
24. Friedemann, Med. Klinik 1923, Nr. 41.
25. — Zeitschr. f. klin. Med. 1928, Bd. 108, S. 54.
26. H. Fuld, D. Arch. f. klin. Med. 1930, Bd. 170, H. 1—2.
27. Görke, Münch. med. Wschr. 1920, Nr. 43.
28. Gundrum, Lawrence, Klin. Arch. of internal med. 1928, S. 343.
29. H. Güthlein, Doktor-Dissertation 1930, Heidelberg.
30. Hill, P. Harold, California Med. 1926, Bd. 25, Nr. 5.
31. C. Hirsch, Münch. med. Wschr. 1927, Nr. 18.
32. O. Hoche, Wien. klin. Wschr. 1928, Nr. 10.
33. W. Hueber, Münch. med. Wschr. 1929, Nr. 21.
34. — Frkf. Zeitschr. f. Path. 1930, H. 2.
35. Jaffé, Münch. med. Wschr. 1926. Nr. 48.
36. N. Jagic, Ges. der Ärzte, Wien. klin. Wschr. 1927, Nr. 42.
37. Janz, Med. Klinik 1929, Nr. 21.
38. v. Jedlicka, 5. Sang 1928, S. 10.
39. Kastlin, Americ. J. Med. Sci. 1927, Nr. 6.
40. Kaznelson, Med. Klinik 1928, Nr. 17.
41. Kindler, Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1926, H. 7.
42. W. Koch, Verhandl. der deutsch. Path. Ges. 1930, 25. Tagung, S. 53.
43. G. D. Koehler, D. Arch. f. klin. Med. 1927, Bd. 155.
44. B. Kommerell, Med. Klinik 1929, Nr. 47.
45. Landsberg, Klin. Wschr. 1930, Nr. 19.
46. Lasch, Med. Klinik 1929, Nr. 11.
47. Lauter, Med. Klinik 1924, Nr. 38.
48. H. Lenhartz, D. Arch. f. klin. Med. 1928, Bd. 159.
49. L. Léon, D. Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 143.

50. Leuchtenberger, Fol. haematol. 1930, S. 63.
51. Licht u. Hartmann, D. med. Wschr. 1925, Nr. 37.
52. Lindemann P., Klin. Wschr. 1930, S. 1451.
53. Loewenhardt, Zeitschr. f. klin. Med. 1923, Nr. 97.
54. R. Lovett, The Journ. of the Americ. Med. Ass. 1924, S. 1498.
55. Lüdke, D. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 100.
56. Marschand, D. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110.
57. O. Mengler, Klin. Wschr. 1929, Nr. 17.
58. A. Meyer, D. med. Wschr. 1931, Nr. 6.
59. J. Moore u. H. Wieder, The Journ. of the Americ. Med. Ass. 1925, S. 512.
60. E. F. Müller, Med. Klinik 1921, Nr. 41.
61. Nipperdey, D. med. Wschr. 1930, Nr. 47.
62. Oppikofer, Beiträge zur path. Anatomie, Bd. 85, S. 165, 1929.
63. Ottenheimer, Med. Klinik 1928, Nr. 32.
64. Paschkis, Ges. f. inn. Med. Wien. klin. Wschr. 1931, Nr. 10.
65. Petri, D. med. Wschr. 1924, Nr. 30.
66. B. Pfab, Wien. klin. Wschr. 1925, Nr. 49.
67. E. Reye, Münch. med. Wschr. 1926, Nr. 14.
68. — D. med. Wschr. 1926, Nr. 27.
69. — Med. Klinik 1929, Nr. 7.
70. Rotter, Virch. Arch. Bd. 258, H. 1—2.
71. Rupilieu, Arch. f. Kinderheilkunde Bd. 90, H. 4.
72. R. Schaefer, D. Arch. f. klin. Med. 1926, Bd. 151.
73. Schottmüller, Münch. med Wschr. 1928, Nr. 37—38.
74. W. Schultz u. Versé, D. med. Wschr. 1922, Nr. 44.
75. — u. L. Jakobowitz, Med. Klinik 1925, Nr. 44.
76. — D. med. Wschr. 1927, Nr. 29.

77. W. Schultz, Münch. med. Wschr. 1928, Nr. 39.
78. — Klin. Wschr. 1929, Nr. 33.
79. Schwarz, Wien. klin. Wschr. 1904, 806.
80. Selling, Beitr. zur path. Anat. Bd. 51, 1911.
81. Skiles, The Journ. of Amer. Med. Ass. Bd. 85, 1925.
82. Spengler, Wien. klin. Wschr. 1930, S. 37.
83. Staemmler, Med. Welt 1929, Nr. 42.
84. R. Stahl, D. Arch. f. klin. Med. 1920, Bd. 132.
85. Starlinger, Med. Klinik 1928, Nr. 15.
86. Stepp u. Wendt, D. med. Wschr. 1930, Nr. 16.
87. Stern u. Hartmann, Klin. Wschr. 1928, Nr. 26.
88. Sternberg, im Henke-Lubarsch Bd. 1, 1926.
89. Stocké, Fol. haemat. Bd. 40, 1930.
90. Stockinger, Zeitschr. f. exper. Med. 1929, 33.
91. Stursberg, Med. Klinik 1912, Nr. 13.
92. E. Thoma, Med. Klinik 1928, Nr. 52.
93. Tokue u. Yasumato, The Journ. of the Amer. Med. Ass. 1929, S. 1760.
94. Türk, Wien. klin. Wschr. 1907, Nr. 6.
95. B. Ugriumov u. Idelsohn, D. Arch. f. klin. Med. 1927, Bd. 157.
96. J. Weiß, Wien. Arch. f. innere Med. 1927, Bd. 14.
97. V. Weiß, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 106.
98. Zadek, Med. Klinik 1925, Bd. 19.
99. Zetterquvist, Acta Med. Skand. Bd. 67.
100. J. Zikowsky, Ges. der Ärzte Wien, Wien. klin. Wschr. 1927, Nr. 17.
101. — Wien. klin. Wschr. 1927, Nr. 44/45.
102. — Wien. klin. Wschr. 1931, Nr. 6—8.

Weitere Literaturangaben finden sich bei den einzelnen Autoren.